

**Kardioprotektion bei Ischämie und Reperfusion
durch intrinsische und extrinsische körperliche
Leistungsfähigkeit**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sabrina Böhle
geboren am 27.04.1992 in Bad Hersfeld**

Gutachter

- 1. Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Doerst (Jena)**
- 2. PD Dr. med. habil. Marcus Franz (Jena)**
- 3. Dr. rer. nat. habil. Volker Adams (Leipzig)**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.04.2018

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1 ZUSAMMENFASSUNG.....	6
2 EINLEITUNG.....	8
2.1 ISCHÄMIE & REPERFUSION	8
2.1.1 Substratstoffwechsel und zelluläre Veränderungen bei Ischämie	10
2.1.2 Substratstoffwechsel und zelluläre Veränderungen bei Reperfusion	11
2.2 KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT	12
2.3 MODELL DER HCR UND LCR	13
2.4 AEROBES AUSDAUERTRAINING	14
3 ZIELE DER ARBEIT	16
4 MATERIAL UND METHODEN.....	17
4.1 MATERIAL	17
4.1.1 Geräte.....	17
4.1.2 Perfusionsapparatur.....	17
4.1.3 Chemikalien und Reagenzien	19
4.1.4 Perfusionslösung und Stammlösungen.....	19
4.1.5 Tiere und Tierhaltung.....	20
4.2 METHODEN.....	22
4.2.1 Perfusion	22
4.2.1.1 Organentnahme.....	22
4.2.1.2 Das isoliert arbeitende Rattenherz	22
4.2.1.3 Bestimmung der Glukoseoxidation.....	23
4.2.1.4 Bestimmung der Oleatoxidation	24
4.2.1.5 Bestimmung des Herzgewichtes	24
4.2.1.6 Bestimmung der Tibiallänge	24
4.2.2 Training.....	25
4.2.2.1 Eingewöhnung	25
4.2.2.2 Bestimmung der individuellen aeroben Kapazität	25
4.2.2.3 Aerobes Intervalltraining	25
4.2.3 Datenverarbeitung und Statistik.....	27
5 ERGEBNISSE.....	28
5.1 VERGLEICH UNTRAINIERTER HCR UND LCR	28
5.1.1 Charakteristika.....	28
5.1.2 Herzleistung	29
5.1.3 Substratstoffwechsel	30
5.1.4 Substratoxidation in Bezug auf Leistung.....	31
5.1.5 ATP-Umsatz / Leistung.....	32
5.2 VERGLEICH UNTRAINIERTER UND TRAINIERTER HCR UND LCR	33
5.2.1 Morphologie.....	33
5.2.2 Herzleistung	35
5.2.2.1 Vergleich untrainierter und trainierter HCR	35
5.2.2.2 Vergleich untrainierter und trainierter LCR.....	36
5.2.2.3 Vergleich aller Gruppen.....	37
5.2.3 Substratstoffwechsel	39
5.2.4 Substratoxidation in Bezug auf Leistung	40
5.2.5 ATP-Umsatz / Leistung.....	41
6 DISKUSSION	42

7	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	52
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	53
9	ANHANG	65
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
9.2	TABELLENVERZEICHNIS	66
9.3	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	67
9.4	DANKSAGUNG	68
9.5	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Bidest	Zweifach destilliertes Wasser
BSA	Bovines Serumalbumin
CVD	cardiovascular disease (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FS	Fettsäure
H₂	Wasserstoff
HCR	High Capacity Runners
HG	Herzgewicht
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
Int	Interaktion
I-R	Ischämie-Reperfusion
Isch	Ischämie
KG	Körpergewicht
LCR	Low Capacity Runners
LeG	Lebergewicht
LuG	Lungengewicht
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
n. s.	nicht signifikant
p	p-Wert, Signifikanzwert
Pop	Population
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
Trai	Training
t-HCR	trainierte High Capacity Runners
t-LCR	trainierte Low Capacity Runners
VO₂max	Maximale Sauerstoffaufnahme
¹⁴C	Isotop des Kohlenstoffs
³H	Isotop des Wasserstoffs, Tritium

1 Zusammenfassung

HINTERGRUND Wenn die Blutversorgung eines Gewebes nicht vollständig gewährleistet ist, kann es abhängig von Art und Schwere der auftretenden Ischämie zu erheblichen Schäden wie schweren Funktionsstörungen oder dem Untergang von Gewebe kommen. Neben pathologischen Gefäßverschlüssen wie beim Myokardinfarkt können Ischämien auch iatrogen oder bei Herztransplantationen hervorgerufen werden. Die Schwere des Ischämie-Reperfusionsschadens hängt von Vorerkrankungen als auch von genetischen Unterschieden ab. Es wurde bereits gezeigt, dass eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Ausdauertraining die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Ischämie erhöht und somit die Erholung nach herzchirurgischen Eingriffen begünstigt. Eine niedrige körperliche Leistungsfähigkeit geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Leistungsfähigkeit besteht aus zwei Komponenten, der genetisch bedingten (intrinsischen) und der durch Training erworbenen (extrinsischen) Leistungsfähigkeit. Aufgrund umweltbedingter Einflussfaktoren sowie genetischer Variationen ist es im Menschen nicht möglich, diese Anteile getrennt voneinander zu betrachten. Deshalb wurde auf ein Rattenmodell mit hoher und niedriger intrinsischer Leistungskapazität zurückgegriffen. Der Beitrag der einzelnen Komponenten sowie deren Zusammenspiel zur Verbesserung der Herzfunktion bei Ischämie-Reperfusion sind nicht bekannt.

ZIELE (1) Herzleistung und -substratoxidation von Ratten mit genetisch festgelegter hoher und niedriger intrinsischer Leistungsfähigkeit sollten während Ischämie und Reperfusion *ex vivo* bestimmt werden. (2) Weiterhin sollte der Einfluss von Training auf kardiale Leistung und Substratstoffwechsel vor diesem unterschiedlichen genetischen Hintergrund untersucht werden.

METHODEN Zur Perfusion wurden Herzen von weiblichen, 18 Wochen alten Ratten mit hoher und niedriger intrinsischer Leistungskapazität (High und Low Capacity Runners = HCR & LCR) verwendet. Ein Teil davon wurde für vier Wochen an fünf Tagen einem aeroben Intervalltraining nach individuellem Trainingsplan auf dem Laufband unterzogen. Die Herzen wurden nachfolgend exzidiert und *in vitro* als isoliert arbeitende Rattenherzen perfundiert. Nach einer 20-minütigen konstanten Perfusion erfolgte für 15 Minuten eine No-Flow-Ischämie mit anschließender Reperfusion über 40 Minuten. Dabei wurden die Herzleistung sowie die Substratoxidation gemessen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION Die Herzleistung der untrainierten HCR und LCR war vor der Ischämie gleich. Nach der Ischämie leisteten die Herzen der HCR weniger als die der LCR. Nur etwas mehr als die Hälfte aller Herzen der HCR konnte nach der Ischämie eigenständig einen überlebensnotwendigen Druck von 70 cm Wassersäule erzeugen, während es bei den LCR 83 % waren.

Die präischämische Glukoseoxidation von HCR war höher als die der LCR. Nach der Ischämie erreichten beide noch ungefähr ein Drittel des anfänglichen Verbrauchs. Die Oleatoxidation der HCR war vor der Ischämie größer als die der LCR. Postischämisch sanken beide Oleatoxidationsraten ab. Der aus der Substratoxidation berechnete ATP-Verbrauch pro Herzleistung war bei den HCR vor der Ischämie größer als bei den LCR. Postischämisch benötigten beide Linien für die gleiche Leistung mehr ATP und waren somit ineffizienter.

Ausdauertraining führte bei HCR jedoch nicht bei LCR zu einer höheren Herzleistung. Die postischämische Herzleistung der HCR war ebenfalls höher. Nach Training konnten alle Herzen der Tiere den notwendigen Aortendruck nach der Ischämie erzeugen.

Trainierte Tiere verbrauchten präischämisch weniger Glukose als Untrainierte. Ebenfalls benötigten trainierte HCR weniger Fettsäuren als Untrainierte. Training senkte den ATP-Umsatz der HCR auf das Niveau der LCR und verringerte den postischämischen Anstieg beider Linien.

SCHLUSSFOLGERUNG Im Gegensatz zum Erwarten ist die genetische Prädisposition für hohe körperliche Leistungsfähigkeit mit einer verminderten kardialen Ischämietoleranz assoziiert. Erworbene Leistungsfähigkeit hingegen verbessert die Reperfusionsleistung des Herzens. Eine hohe intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit alleine schützt nicht vor einem Ischämieschaden, sondern stellt nur im Zusammenspiel mit dem Erwerb des extrinsischen Anteil der Leistungsfähigkeit einen Vorteil dar.

2 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in den Industrienationen (Quindry und Hamilton 2013). In Deutschland verursacht die kardiovaskuläre Morbidität als häufigste Diagnosegruppe (Stand 2015: 14,7 %) jährlich über 2,9 Millionen stationäre Behandlungen (Statistisches Bundesamt 2016) mit Kosten in Höhe von 37 Milliarden Euro, was 14,5 % der gesamten Krankheitskosten entspricht (Stand 2008) (Statistisches Bundesamt 2010). Außerdem sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit 38,5 % aller Todesfälle die häufigste Todesursache in Deutschland (356.616 Sterbefälle 2015), wobei ischämische Herzkrankheiten (ICD I20-I25) die Statistik anführen (Statistisches Bundesamt 2017). Ischämische Herzkrankheiten (z.B. Stabile Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom) sind Erkrankungen des Herzens, die durch eine verminderte Blutzufuhr und den dadurch entstehenden Sauerstoff- und Nährstoffmangel im Myokard verursacht werden (Herold 2013).

2.1 Ischämie & Reperfusion

Ursachen einer mangelhaften Sauerstoffversorgung sind Durchblutungseinschränkungen (Ischämie) oder Verminderung des arteriellen Sauerstoffgehalts bei Anämie oder Hypoxie (Schmidt *et al.* 2011). Eine Ischämie tritt auf, wenn die Blutversorgung eines Gewebes und somit auch die Sauerstoffzufuhr nicht ausreichend gewährleistet sind (Lejay *et al.* 2016). Es kann abhängig von Art und Schwere der auftretenden Ischämie zu erheblichen Schäden wie schweren Funktionsstörungen oder dem Untergang von Gewebe kommen (Grace 1994). Dies tritt nicht nur bei pathologischen Gefäßverschlüssen wie beim Myokardinfarkt auf, sondern kann auch iatrogen hervorgerufen werden (Boyle *et al.* 1996). Die Zeit bis zum Auftreten irreversibler Schäden begrenzt die Länge chirurgischer Eingriffe mit beispielsweise der Herz-Lungen-Maschine als auch die Möglichkeit einer Herztransplantation und spielt eine wesentliche Rolle bei der Revascularisierung beim Myokardinfarkt (Ferrari *et al.* 2017, Buendia-Fuentes *et al.* 2012, Athanasuleas *et al.* 2006, Zhao *et al.* 2003). Auch wenn die Kardioplegielösung Schäden begrenzen kann (Argano *et al.* 1996, Chambers und Fallouh 2010), ist die Ischämiezeit ein zeitbegrenzender Faktor in der Medizin. Jedoch schadet dem Herzen die Ischämie nicht alleine, sondern auch die anschließende Reperfusion mit Bildung von Sauerstoffradikalen - der Ischämie-Reperfusionsschaden (Ibanez *et al.* 2015, Quindry und Hamilton 2013, Hausenloy und Yellon 2013). Die Reperfusion als Wiederherstellung des Blutflusses in obliterierten Gefäßen

zur Behebung eines Sauerstoffdefizits ist die wichtigste Therapiemaßnahme bei akuter Ischämie (Kalogeris *et al.* 2012). Im Herzen kann mittels Thrombolyse, perkutaner Koronarintervention und Koronararterien-Bypässen die Blutversorgung wieder hergestellt werden (Yang *et al.* 2016). Die Ischämie-Reperfusion (I-R) beeinflusst aufgrund des Sauerstoffmangels den Stoffwechsel des Herzens. Bevor metabolische sowie zelluläre Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion beschrieben werden, wird zum besseren Verständnis zunächst der Herzstoffwechsel unter aeroben Bedingungen dargestellt.

Das Herz kann seine ständig wechselnden Energieanforderungen auf das Angebot verschiedener Nährstoffe anpassen und ist somit ein metabolischer Omnivore (Taegtmeyer 2002). Es nutzt sowohl freie Fettsäuren, Laktat, Glukose als auch zu geringen Teilen Ketonkörper, Pyruvat und Aminosäuren zur Energiegewinnung. (Schmidt *et al.* 2011, Stanley *et al.* 2005, Horn 2009, Camici *et al.* 1989). Unter normalen Bedingungen gewinnt das Herz 60-90 % seines Adenosintriphosphates (ATP) aus der Oxidation von Fettsäuren und 10-40 % aus der Oxidation von Pyruvat, das in etwa gleichen Mengen aus der Glykolyse und der Laktatoxidation stammt (Stanley *et al.* 2005). Aufgrund des überwiegend aeroben Stoffwechsels besitzt der Herzmuskel viele Mitochondrien (30 % des Zellvolumens (Brown *et al.* 2016)) und fast keine Glykogenreserven. Somit ist das Herz sehr vulnerabel gegenüber einer Hypoxie (Horn 2009).

Die Verstoffwechselung von Glukose wird in Glukoseaufnahme, zytosolische Glykolyse und die eigentliche Oxidation in den Mitochondrien unterteilt. Dabei wird Glukose unter aeroben Bedingungen vollständig zu CO_2 und H_2O abgebaut. Das neben ATP und $\text{NADH}+\text{H}^+$ aus der Glykolyse entstehende Pyruvat wird bei der Anwesenheit von Sauerstoff durch die Pyruvatdehydrogenase irreversibel zu Acetyl-CoA abgebaut, welches anschließend in den Citratzyklus eingeschleust wird. Die nun bei der Oxidation freigesetzten Elektronen werden von $\text{NADH}+\text{H}^+$ bzw. FADH_2 zur ATP-Synthese der Atmungskette zugeführt. Diese besteht neben der ATP-Synthase aus vier Enzymkomplexen, die einen Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran aufbauen. Die ATP-Synthase nutzt diesen Gradienten und rephosphoryliert ADP zu ATP (Löffler 2008, Rassow 2008, Horn 2009, Lopaschuk 1998). Bei dem Abbau von Glukose entstehen 36 mol ATP/mol (Schwarzer *et al.* 2010, Taegtmeyer 1994). Bei Sauerstoffmangel wird Pyruvat jedoch zu Laktat reduziert und liefert nur 2 mol ATP/mol Glukose (Taegtmeyer 1994).

Der Abbau der Fettsäuren (FS) erfolgt unter aeroben Bedingungen im Rahmen der zyklischen β -Oxidation in der mitochondrialen Matrix. Zuvor werden FS aufgenommen und im Zytosol mit Coenzym A zu Thioestern aktiviert. Das bei der β -Oxidation entstehende Acetyl-CoA wird zur weiteren Oxidation in den Citratzyklus eingespeist. Elektronen, die der FS während der

Oxidation entzogen werden, werden in Form von FADH_2 und $\text{NADH}+\text{H}^+$ genutzt, um wie bei der Glukoseoxidation den mitochondrialen Protonengradienten in der Atmungskette aufzubauen und ATP zu synthetisieren. ATP entsteht im Gegensatz zum Glukoseabbau erst in der Atmungskette (Löffler 2008, Rassow 2008, Horn 2009). Aus Oleat können 118,5 mol ATP/mol entstehen (Königshoff und Brandenburger 2012, Schwarzer *et al.* 2010). Es wird ein größerer Anteil ATP erzeugt als in der Glukoseoxidation, aber auch mehr Sauerstoff benötigt (Nabben und Glatz 2016).

2.1.1 Substratstoffwechsel und zelluläre Veränderungen bei Ischämie

Die Abwesenheit von Sauerstoff bringt die oxidative Phosphorylierung zum Erliegen, was zu einer mitochondrialen Membrandepolarisation, einer ATP-Erschöpfung und einer Hemmung der myokardialen kontraktile Funktion führt (Hausenloy und Yellon 2013). Während der aerobe Stoffwechsel verlangsamt wird, steigt die anaerobe Glykolyse an (Taegtmeyer *et al.* 1998, Camici *et al.* 1989). In Folge dessen kommt es zu einer Laktatakkumulation und der ATP-Spiegel sowie der intrazelluläre pH-Wert verringern sich (Kalogeris *et al.* 2012). Um der Abnahme des pH-Wertes entgegenzuwirken, wird überschüssiges H^+ durch einen beschleunigten Na^+/H^+ -Austausch ausgeschieden, was wiederum zu einem erheblichen Natriumeinstrom führt (Sanada *et al.* 2011, Pike *et al.* 1993). Es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung mit Zellschwellung und Hämokonzentration und einer verringerten Kapillarperfusion mit Mikrothromben (Hausenloy und Yellon 2013). Die Akkumulation vom Natrium führt über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher zur Calcium-Überladung (Kitakaze 2010). Dadurch kommt es zu einer mitochondrialen Membrandysfunktion und irreversiblen Schäden (Fitzpatrick und Karmazyn 1984, Powers *et al.* 2014a) aufgrund einer Aktivierung der Calcium-aktivierten Protease Calpain (Kitakaze 2010, Kalogeris *et al.* 2012). In hypoxischen Endothelzellen wird die Bildung proinflammatorischer Genprodukte wie Adhäsionsmoleküle und Zytokine verstärkt, während die Bildung anderer wie Stickstoffmonoxid unterdrückt wird (Carden und Granger 2000, Williams und Benjamin 2000). Die Akkumulation von metabolischen Endprodukten und Ionen führt zu einer weiteren Verschlechterung der Zellfunktion und letztlich zum Zelltod (Taegtmeyer *et al.* 1998).

Das Ausmaß der Zelldysfunktion und der Verletzung wird sowohl durch den Umfang als auch über die Dauer der Ischämie beeinflusst (Kalogeris *et al.* 2012). Abhängig von der Dauer der Ischämie ergeben sich drei verschiedene Ebenen der I-R-induzierten Herzverletzung (Powers *et al.* 2014a). Zunächst kommt es bei kurzzeitigen Ischämien von einer bis fünf Minuten zu

Herzrhythmusstörungen im Sinne von ventrikulären Tachykardien und Fibrillationen ohne Verlust der myokardialen Kontraktilität und ohne Zelltod (Downey 1990). Die Zeit bis zum Einsetzen funktioneller Störungen beträgt aufgrund geringer Sauerstoff- und ATP-Reserven des Herzens bei einsetzender Ischämie nur wenige Sekunden. Auch kurzzeitige Ischämien von fünf bis 20 Minuten führen zu einer vorübergehenden Funktionseinschränkung, die Stunden bis Tage bestehen bleibt (Schmidt *et al.* 2011, Powers *et al.* 2014a). Dieses sogenannte „Stunning“ wird bei ischämischen Herzkrankheiten durch eine akute kontraktile Dysfunktion und ventrikuläre Arrhythmien (Hamilton *et al.* 2004, Quindry und Hamilton 2013, Buja und Weerasinghe 2010) charakterisiert, obwohl das Herz wieder normal perfundiert wird und keine irreversiblen Schäden vorliegen (Bolli und Marban 1999, Downey 1990). Zu Herzmuskelnekrosen kommt es, wenn nach 20 min bei normothermer kompletter Ischämie die Strukturerhaltszeit überschritten ist (Schmidt *et al.* 2011, Buja und Weerasinghe 2010, Downey 1990). Das Infarktgewebe verliert die Kontraktilität und die Pumpfunktion des Herzens wird vermindert (Powers *et al.* 2002).

Jedoch entstehen ischämische Pathologien nicht alleine durch die Ischämie. Einige Schädigungsmechanismen werden erst durch die wiederhergestellte Durchblutung aktiviert. Zusammengefasst wird dies als Ischämie-Reperfusionsschaden bezeichnet (Quindry und Hamilton 2013).

2.1.2 Substratstoffwechsel und zelluläre Veränderungen bei Reperfusion

Reperfusion führt zu einer raschen Wiederherstellung von essentiellen Substraten für die ATP-Erzeugung, einer sofortigen Erhöhung der Sauerstoffversorgung und einer umgehenden Normalisierung des extrazellulären pH-Wertes (Sanada *et al.* 2011). Außerdem werden toxische Metabolite entfernt (Grace 1994). Fettsäuren sind unter aeroben Bedingungen das bevorzugte Substrat des reperfundierten Myokards (Lopaschuk *et al.* 1990, Mickle *et al.* 1986). Die funktionelle Erholung des Herzens wird dabei maßgeblich vom Ausmaß des irreversiblen Ischämieschadens bestimmt (Depre *et al.* 1999). Jedoch werden mit der Wiedereröffnung der Gefäße neue Schädigungsmechanismen aktiviert, die die Ischämieschädigungen verstärken und Gewebeverletzungen hervorrufen können (Kalogeris *et al.* 2012). Die Mechanismen, die dem Reperfusionsschaden zugrunde liegen, sind komplex und beinhalten die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies, Calciumüberladung, Verletzung der Mitochondrienmembran, endotheliale Dysfunktion, Auftreten eines prothrombogenen Phänotyps und einer ausgeprägten Entzündungsreaktionen (Buja und Weerasinghe 2010, Braunwald und Kloner 1985, Grace 1994, Piper

et al. 2006, Yellon und Hausenloy 2007). Es entsteht eine Kontraktionsbandnekrose durch eine Myozytenhyperkontraktion (Buja 2005) und apoptotische Signalkaskaden werden ausgelöst (Lejay *et al.* 2016, Sanada *et al.* 2011). Das Gewebe befindet sich in einem vulnerablen Zustand von sowohl Ischämie als auch Reperfusion (Carden und Granger 2000). Die Schwere des Ischämie-Reperfusionsschaden kann von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden. Dabei spielt neben Ischämieausmaß und Vorerkrankungen vor allem auch der aktuelle Trainingszustand eine zentrale Rolle (Bouchard *et al.* 2015, Lee *et al.* 1999). Eine erhöhte Kapazität für körperliche Leistungsfähigkeit wird mit einer Kardioprotektion bei Ischämie-Reperfusion verbunden (Frasier *et al.* 2011, Quindry und Hamilton 2013).

2.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

Physikalische Aktivität und ein hoher Trainingszustand korrelieren invers mit der Mortalität von gesunden Menschen und Patienten mit CVD (Kodama *et al.* 2009, Kokkinos 2008). Im Vergleich zu anderen etablierten Risikofaktoren ist die körperliche Leistungsfähigkeit der stärkste Prädiktor für das Mortalitätsrisiko (Kokkinos *et al.* 2008, Myers *et al.* 2002, Kavanagh *et al.* 2003). Körperliche Leistungsfähigkeit besteht aus zwei Komponenten: der genetisch bedingten (intrinsischen) und der durch Training erworbenen (extrinsischen) Leistungskapazität (Koch und Britton 2008, Bouchard *et al.* 2015). Es wird geschätzt, dass die genetische Prädisposition der körperlichen Leistungsfähigkeit bis zu 60 % der Gesamtkapazität beeinflussen kann (Bouchard *et al.* 2011). Es wurde bereits versucht, einige Gene zu identifizieren, die für die körperliche Leistungsfähigkeit zuständig sein könnten (Bray *et al.* 2009, De Moor *et al.* 2009, Rankinen *et al.* 2001, Rankinen *et al.* 2010). Jedoch haben einzelne Gene eine untergeordnete Rolle, da ein multigenetisches Zusammenspiel wahrscheinlich erscheint. Es wurde bewiesen, dass eine hohe körperliche Leistungsfähigkeit kardioprotektiv ist (Demirel *et al.* 2001). Jedoch ist nicht gewiss, zu welchem Anteil intrinsische und extrinsische Leistungskapazität an der Herz-erholung beteiligt sind. Es ist weder bekannt, wie die genetische Prädisposition für körperliche Leistungsfähigkeit die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Ischämie beeinflusst noch wie deren Einfluss auf Ausdauertraining dabei sein könnte. Es gibt Unterschiede in der Erholung nach einer Ischämie innerhalb einer Tierart (Baker *et al.* 2000). Dies gibt einen Anhalt dafür, dass es eine genetische Komponente in der Kardioprotektion gibt und hereditäre Unterschiede die Schwere des Ischämie-Reperfusionsschadens beeinflussen können. Da der Mensch eine hohe genetische Variabilität aufweist und auf ihn nicht abgrenzbare Umwelteinflüsse einwirken, kann man mit hu-

manen Versuchen die genetische Variable nicht sicher in Bezug auf die Ischämie-Reperfusion beurteilen. Aus diesem Grund bietet sich für die Untersuchung der Ischämieauswirkungen ein Tiermodell an, bei dem einerseits die intrinsische Leistungsfähigkeit durch Züchtung definiert ist und andererseits die extrinsische Laufkapazität mit Training variiert werden kann. In diesem Rattenmodell können die im Menschen nicht abgrenzbaren, umweltbedingten Einflüsse verhindert werden (Britton und Koch 2001).

2.3 Modell der HCR und LCR

Durch selektive Züchtung wurden in dem HCR-LCR-Modell Ratten mit hoher (HCR) und niedriger (LCR) intrinsischer Leistungskapazität gezüchtet (Koch und Britton 2005). Die Tiere wurden auf ihre Ausdauerleistung hin getestet und jeweils die leistungsfähigsten untereinander als auch die -schwächsten Ratten verpaart (Koch und Britton 2001). Das Modell leitet sich von einem genetisch heterogenen Stamm ab, wobei der Inzuchtanteil pro Generation bei weniger als 1 % lag (Koch und Britton 2001). Deshalb lassen sich Aussagen über eine genetisch heterogene Population machen, wie man sie beim Menschen findet.

Eine Grundvoraussetzung für die Aufdeckung von Wirkungsmechanismen des Einflusses der genetischen Prädisposition auf die Erholung nach einer Ischämie, sind die genetischen Unterschiede zwischen den untersuchten Tieren, die sich in den Phänotypen manifestieren. Im Verlauf der Generationen verstärkten sich die Unterschiede von HCR und LCR. Die Laufkapazität zeigte bereits in der zehnten Generation einen Unterschied von 317 % (Koch und Britton 2005). In der untersuchten Generation unterschied sich die maximale Kapazität um mehr als das Achtfache (Koch und Britton 2017). Außer in der Laufkapazität unterscheiden sich die beiden Linien hinsichtlich ihrer Konstitution: HCR sind kleiner und schlanker, während LCR ein deutlich höheres Körpergewicht mit großem viszeralem Fettanteil aufweisen (Koch und Britton 2005, Wisloff *et al.* 2005, Karvinen *et al.* 2015). Schlanke Ratten fressen jedoch nicht weniger, sondern zeigen eine höhere Spontanaktivität und verbrauchen dadurch mehr Energie (Novak *et al.* 2009). LCR haben eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) (Henderson *et al.* 2002, Koch und Britton 2005), einen höheren Blutdruck, ein geringeres Schlagvolumen und eine größere Menge freier Fettsäuren im Plasma (Koch und Britton 2005). LCR besitzen somit typische Risikofaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen (Koch und Britton 2005), weshalb eine niedrige körperliche Leistungsfähigkeit bei Ratten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Hussain *et al.* 2001, Wisloff *et al.* 2005) als auch eine verkürzte Lebensdauer bedeutet (Koch und Britton 2005, Koch *et al.* 2011).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied der zwei Rattenlinien ist, dass LCR empfänglicher für Fettleibigkeit und Insulinresistenz sind (Noland *et al.* 2007, Wisloff *et al.* 2005). LCR zeigen alle Anzeichen des metabolischen Syndroms: Die multigenetische Erkrankung umfasst viszerale Adipositas, Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie und beeinträchtigte glykämische Kontrolle (Haram *et al.* 2009, Pattyn *et al.* 2013). Adipositas und Übergewicht sind führende Risikofaktoren für chronischen Krankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit und vorzeitige Sterblichkeit (Kokkinos 2008). Ausdauertraining kann diese und weitere kardiovaskulären Risikofaktoren modifizieren (Powers *et al.* 2002). Es ist davon auszugehen, dass die genetische Prädisposition auch die Wirkung von Ausdauertraining beeinflussen kann.

2.4 Aerobes Ausdauertraining

Epidemiologisch ist bekannt, dass längerfristiges Training eine schützende Wirkung gegen Morbidität und Mortalität, die mit ischämischen Herzkrankheiten assoziiert sind, ausübt (Morris *et al.* 1980, Rechnitzer *et al.* 1972). Eine inverse Beziehung zwischen körperlicher Fitness und der Häufigkeit von koronaren Herzkrankheiten oder Gesamtmortalität bei gesunden und. asymptomatischen Teilnehmern (Kodama *et al.* 2009) sowie Patienten mit CVD wurde beschrieben (Kokkinos 2008). Niedrige Leistungskapazität erlaubt eine bessere Voraussage als die meisten anderen Risikofaktoren wie Körpergewicht, Diabetes, Bluthochdruck oder der Body-Mass-Index (Kokkinos *et al.* 2008, Myers *et al.* 2002, Kavanagh *et al.* 2003). Ausdauertraining senkt das kardiovaskuläre Risiko für CVD und kann die Risikofaktoren beeinflussen. Bei Herzinsuffizienz-Patienten führt Ausdauertraining zu einer Verbesserung der Herzfunktion, des Allgemeinzustandes und des Überlebens (Willenheimer *et al.* 1998, Erbs *et al.* 2010). Darüber hinaus reduziert aerobes Training die Insulinresistenz (Kirwan *et al.* 2009) und kann Risikofaktoren des metabolischen Syndroms verringern (Pattyn *et al.* 2013). Durch Training kann die Kapillardichte des Herzens vergrößert werden, sodass der Herzmuskel besser mit Sauerstoff versorgt wird und die maximale Sauerstoffaufnahme ansteigt. Es kommt zur Hypertrophie und das Schlagvolumen wird erhöht. Folglich sinkt die Herzfrequenz (Horn 2009, Wisloff *et al.* 2001a, Wang *et al.* 2010) und die Kontraktilität wird verbessert (Wisloff *et al.* 2001b). Es wurde gezeigt, dass eine präoperative Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Ausdauertraining bei Patienten die Erholung nach herzchirurgischen Eingriffen beeinflusst (Pouwels *et al.* 2016, Hoogeboom *et al.* 2014, Hulzebos *et al.* 2012). Körperliches Ausdauertraining verbessert in Ratten die Erholung des Herzens nach einer Ischämie (Frasier *et al.* 2011) und steigert die Widerstandsfähigkeit gegenüber dieser (Powers *et al.* 1998, Powers *et*

al. 2008). Training kann I-R-induzierte Arrhythmien (Quindry *et al.* 2010b, Hamilton *et al.* 2004, Miller *et al.* 2012), Stunning (Lennon *et al.* 2004, Bowles *et al.* 1992) und die Infarktgröße (McElroy *et al.* 1978, Brown *et al.* 2005b, Brown und Moore 2007) reduzieren, die postischämische Funktion steigern (Bowles *et al.* 1992) sowie den Koronarfluss verbessern (Brown *et al.* 2003). Sowohl kurzzeitiges Training (3-5 Tage) (Demirel *et al.* 2001) als auch langfristigeres Training (10 Wochen) (Powers *et al.* 1998) verbessern die myokardiale Toleranz gegenüber der I-R. Die schützende Wirkung von Training gegen verschiedene Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann mit einer Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Kokkinos 2008), einer Entwicklung von kollateralen Koronararterien, einer Herzhypertrophie und einer Verbesserung der antioxidativen Kapazität sowie der mitochondrialen Resistenz gegenüber Ischämie zusammenhängen (Weiner und Baggish 2012, Ellison *et al.* 2012, Powers *et al.* 2002, Frasier *et al.* 2011, Quindry und Hamilton 2013).

Bei untrainierten Personen werden große individuelle Unterschiede in der Reaktion auf ähnliches aerobes Training beobachtet, was darauf hindeutet, dass bestimmte Genotypen empfindlicher für Training sind als andere (Lortie *et al.* 1984, Bouchard und Rankinen 2001). Die unterschiedlich starken Antworten auf Training können von vielen verschiedenen Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, dem anfänglichen Fitnesszustand, einer falschen Trainingskapazität oder vom genetischen Hintergrund abhängig sein. In monozygoten Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen von maximaler Sauerstoffaufnahme und Ausdauerleistung auf Ausdauertraining vom Genotyp abhängig sind (Hamel *et al.* 1986, Bouchard *et al.* 1986, Bouchard *et al.* 1999, Prud'homme *et al.* 1984). Trainingspräkonditionierung ist ein polygener Effekt, sodass es wahrscheinlich ist, dass multiple Mediatoren die trainingsinduzierte Kardioprotektion hervorrufen (Quindry und Hamilton 2013). Es ist davon auszugehen, dass die genetische Prädisposition diese Wirkungen des Ausdauertrainings auch beeinflusst, was bisher noch nicht untersucht worden ist. Eine Vielzahl von systemischen Einflüssen *in vivo* kann die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Deshalb bietet sich das Modell des isoliert arbeitenden Herzens nach Taegtmeyer-Krebs an, um die Ischämie-Reperfusion zu vergleichen. Hierbei lassen sich nicht nur Aussagen über die Herzleistung treffen, sondern dies ist auch eine geeignete *in-vitro*-Methode zur Untersuchung des Herzstoffwechsels und seiner Veränderungen mittels radioaktiver Tracer (Doenst *et al.* 2001).

3 Ziele der Arbeit

(1) Das wesentliche Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob eine genetische Prädisposition für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit einen Einfluss auf die Herzleistung und den kardialen Substratstoffwechsel bei Ischämie und Reperfusion hat. Aufgrund der mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen eingehenden Eigenschaften von LCR wurde davon ausgegangen, dass diese eine geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Ischämie aufweisen.

(2) Ausdauertraining verbessert die Ischämietoleranz des Herzens. Aus diesem Grund wurde untersucht, wie sich der genetische Hintergrund für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit auf den Erwerb extrinsischer körperlicher Leistungsfähigkeit durch aerobes Intervalltraining hinsichtlich der Erholung nach einer Ischämie auswirkt. Deshalb wurden beide Rattenlinien einem Ausdauertraining unterzogen. Es wurde eine verbesserte postischämische Leistung beider Rattenlinien nach erfolgreichem Ausdauertraining erwartet. Dieser Ansatz erlaubte uns erstmalig, den Einfluss der genetischen Komponente an der kardialen Erholung nach einer Ischämie bei definierter genetischer Prädisposition für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit sowie deren Einfluss auf die Wirkung von Ausdauertraining zu bestimmen.

4 Material und Methoden

4.1 Material

Alle Materialien des täglichen Laborbedarfs wie beispielsweise Pipetten sind von den Firmen Eppendorf, Meditrade und Sartorius. Die weiteren genutzten Materialien sind nachfolgender Aufstellung zu entnehmen:

Glasfaserfilter	Millipore, APFD04700, Schwalbach
Nitrocellulose-Filter 5,0µm	Millipore, SMWP04700, Schwalbach
Tygonschlauch 3,2x0,8mm;15m	Saint Gobain, Aachen
Tygonschlauch 6,4x1,6mm;15m	Saint Gobain, Aachen

4.1.1 Geräte

Computer mit Isoheart-Software	
Druckmessgerät	Millar Instruments, Houston
Exer-3/6-Laufband	Serial 06252-2 & 05118-1, Columbus Instruments, Ohio
Glasbestandteile der Perfusionsapparatur	P.A. Brooks – Prototype Scientific Glass Blower, Oxon
Szintillationszähler	LS 6500 Multipurpose Scintillation Counter, Beckmann Coulter, Krefeld

4.1.2 Perfusionsapparatur

Die Experimente wurden mit der Perfusionsapparatur des isoliert-schlagenden Rattenherzens nach Taegtmeier-Krebs durchgeführt (Taegtmeier *et al.* 1980) und nach dem Standard unseres Labors modifiziert (Doenst *et al.* 2001). Die in Abbildung 1 dargestellte Perfusionsapparatur besteht aus sieben Glasbestandteilen, einer Schlauchpumpe und einem 5 µm Millipore Filtersystem. Die einzelnen Komponenten sind über Tygonschläuche und Y-Stücke miteinander verbunden. Bis auf das Überlaufrohr haben alle Glasbestandteile eine doppelte Wand, sodass zirkulierendes Wasser für eine konstante Temperatur von 37 °C in den Gefäßen sorgt.

Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau der Perfusionsapparatur: Das zirkulierende Perfusionsmedium wird vom Reservoir (1) durch das Filtersystem (2) in den Oxygenator (3) gepumpt. Von dort wird das sich in der Herzkammer (4) befindende Herz über eine in den linken Vorhof mündende Metallkanüle mit dem sauerstoffhaltigen Perfusat versorgt. Über die Aorta und eine weitere Metallkanüle wird das Perfusat in die Compliance-Kammer (5) und weiter zu einem Überlaufrohr (6) gepumpt. Während der Präparation und der Kanülierung fließt das Perfusat retrograd aus dem Langendorff-Reservoir (7) über die Aorta in die Koronarien. Die Höhe des Überlaufrohrs erzeugt einen hydrostatischen Druck, der als Nachlast wirkt, während die Flüssigkeitssäule des konstanten Niveaus des Oxygenators bis zu der atrialen Kanüle die Vorlast bestimmt.

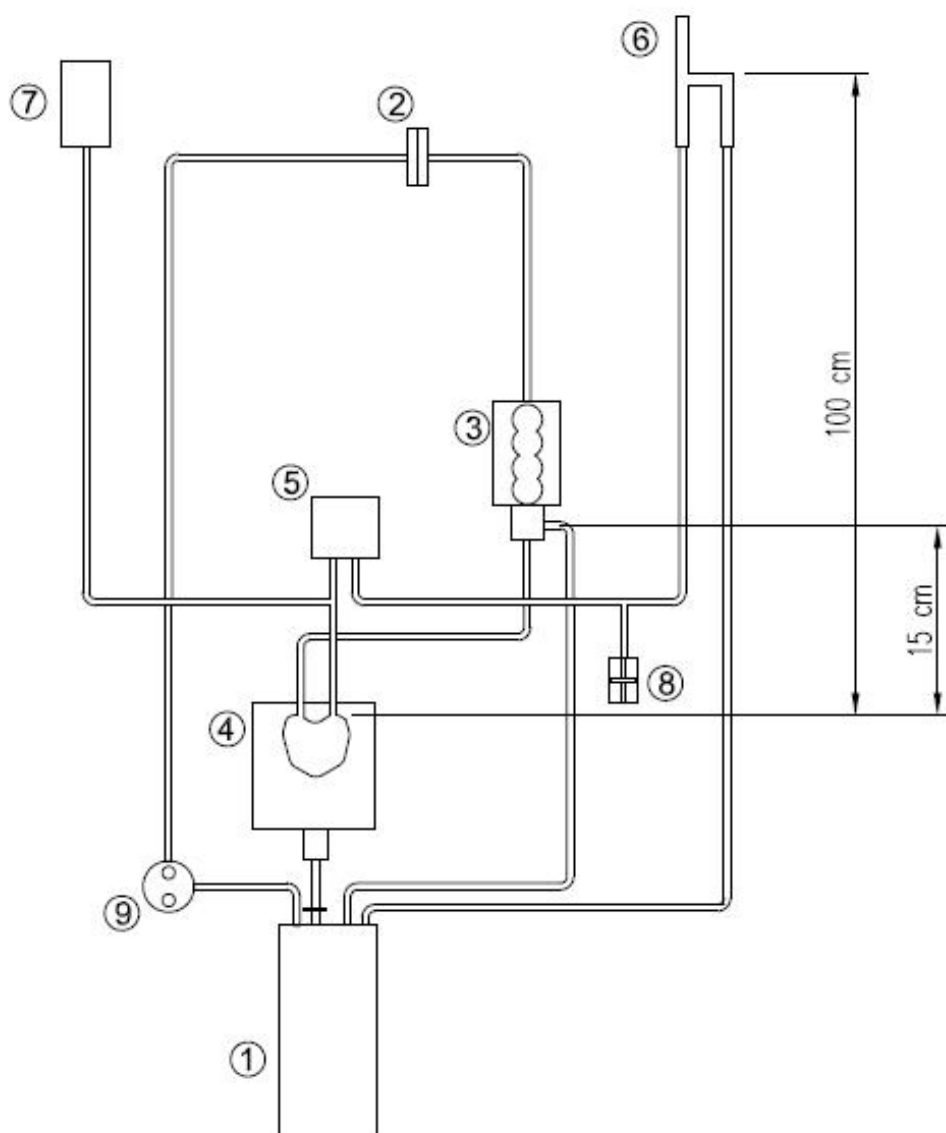


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Perfusionsapparatur

1 = Reservoir, 2 = Filter, 3 = Oxygenator, 4 = Herzkammer, 5 = Compliance-Kammer, 6 = Überlaufrohr, 7 = Langendorff-Reservoir, 8 = Druckmessgerät, 9 = Schlauchpumpe

4.1.3 Chemikalien und Reagenzien

In dieser Arbeit wurden die folgenden Chemikalien verwendet:

Benzethonium hydroxide	Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen
Bovines Serumalbumin (BSA)	Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen
Biozym SE	Claude Cosmetics, Köln
Calciumchloriddihydrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	Merck Chemicals GmbH, Darmstadt
D-[U-14C]-Glukose	PerkinElmer, Rodgau
Glukose	Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen
Kaliumchlorid (KCl)	Merck Chemicals GmbH, Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)	Riedel-de Haën AG, Hannover
Magnesiumsulfatheptahydrat ($\text{MgSO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_7$)	Merck Chemicals GmbH, Darmstadt
Methanol	AppliChem GmbH, Darmstadt
Natriumchlorid (NaCl)	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3)	Riedel-de Haën AG, Hannover
Natriumhydroxid (NaOH)	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Oleat	Sigma-Aldrich-Chemie, Deisenhofen
Resin chloride Form	Bio-Rad Laboratories, München
Ultima Gold	PerkinElmer, Rodgau
[9,10- $^3\text{H}(\text{N})$]-Oleic Acid	PerkinElmer, Rodgau

4.1.4 Perfusionslösung und Stammlösungen

Alle Stammlösungen wurden im Dunkeln bei Raumtemperatur gelagert.

Krebs-Henseleit-Puffer	917,5 ml Bidest, 50 ml KH (20-fach), 30 ml NaHCO_3 ; 10 min mit Carbogen begasen; 2,5 ml $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,9 g Glukose (5 mmol/l) für 1 l Puffer; morgens ansetzen, Lagerung bei 4 °C
KH (20-fach)	149,6 g NaCl, 7,4560 g KCl, 2,7218 g KH_2PO_4 , 6,4085 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1 l Bidest
NaHCO_3	42 g NaHCO_3 , 1 l Bidest

CaCl₂*2H₂O 14,7 g in 0,1 l Bidest

Krebs-Henseleit-Puffer mit Oleat (8 mM, 20 % BSA) 229,4 ml Bidest, 12,5 ml KH (20-fach), 7,5 ml NaHCO₃, 5 min mit Carbogen begasen, 0,625 ml CaCl₂, 0,225 g Glukose (5 mmol/l), 40 g BSA, 487,4 mg Oleat; Lagerung bei -80 °C

Perfusionsharz 500 g AG 1-X8 Resin chloride Form wird mit 700 g NaOH behandelt und mit 25 l Bidest gewaschen, sodass der pH neutralisiert wird; Lagerung bei Raumtemperatur

Modifizierter Krebs-Henseleit-Puffer wurde für die Perfusion benutzt und beinhaltete die folgenden Konzentrationen von Bestandteilen:

Reagenz	Konzentration [mmol/l]
NaCl	128
KCl	5
KH ₂ PO ₄	1
MgSO ₄ * 7H ₂ O	1,3
CaCl ₂ * 2H ₂ O	2,5
NaHCO ₃	15,3
Glukose	5

Das Oleat lag im Perfusat in einer Konzentration von 0,4 mmol/l vor und war an 1 % BSA gebunden.

4.1.5 Tiere und Tierhaltung

Bei den verwendeten Tieren handelte es sich um Rattenweibchen der 33. Generation von High und Low Capacity Runners (Koch und Britton 2005), die ursprünglich aus der Zucht der Universität Michigan in Ann Arbor (USA) stammten. Die Ratten wurden in der Serviceeinheit Kleinnager im Forschungszentrum Lobeda in Jena in Standardkäfigen mit Zugang zu Fertigfutter und Wasser gehalten. Der Lichtzyklus umfasste 12 Stunden Tag und 12 Stunden Nacht bei einer konstanten Raumtemperatur von 21 °C. Insofern die Tiere der Trainingsgruppe zugeteilt wurden, begann das Ausdauertraining ab der 14. Lebenswoche. Dafür wurden sie im Alter

von 12 Wochen an das Laufband gewöhnt und mit 13 Wochen der Kapazitätstest durchgeführt. Zum Perfusionszeitpunkt waren alle Tiere etwa 18 Wochen alt. Die Tierexperimente wurden durch das Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz unter der Registrierungsnummer 22-2684-04-02-112/14 und 22-2684-04-02-082/14 bewilligt und im Isotopenlabor der Herz- und Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Jena vollzogen.

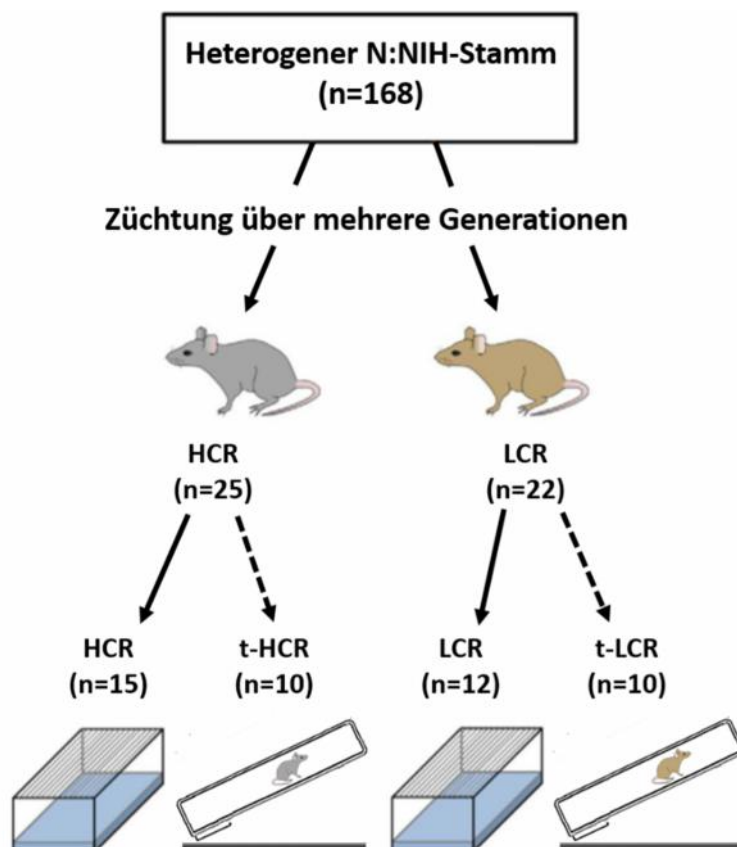


Abbildung 2: Schematischer Versuchsaufbau.

Ratten sind für hohe (grau) oder niedrige (braun) körperliche Leistungsfähigkeit gezüchtet worden und wurden dann randomisiert den Untergruppen ohne und mit Training zugeordnet (modifiziert nach (Karvinen *et al.* 2015))

4.2 Methoden

4.2.1 Perfusion

4.2.1.1 Organentnahme

Für die Herzentnahme wurden die Tiere mit Thiopental intraperitoneal narkotisiert. Unter tiefer Narkose wurde Heparin in die Pfortader injiziert, damit sich keine Thromben in Herz und dessen Gefäßen bildeten. Anschließend wurde das Herz exzidiert. Des Weiteren wurden Lunge und Leber entnommen sowie die linke Tibia zur Größenbestimmung.

4.2.1.2 Das isoliert arbeitende Rattenherz

Es wurde das Modell des isoliert arbeitenden Herzens nach Taegtmeyer-Krebs verwendet (Taegtmeyer *et al.* 1980, Doenst *et al.* 1996). Nachdem das Herz exzidiert wurde, wurde es umgehend in die eiskalte Perfusionslösung (Krebs-Henseleit-Puffer) überführt. Anschließend wurde die Aorta freipräpariert, sodass sie an die Aortenkanüle angeschlossen werden konnte. Dann wurde das Herz über die Aorta kurzzeitig retrograd perfundiert. Sobald der linke Vorhof kanüliert wurde, ließ sich das Herz anterograd, in seiner natürlichen Arbeitsrichtung perfundieren und konnte nun als selbstständig arbeitendes Herz bezeichnet werden. Die Vorlast betrug dabei 15 cm Wassersäule und die Nachlast 100 cm Wassersäule.

Bei konstanter Herzleistung wurde der Krebs-Henseleit-Puffer, der bereits Glukose (5 mmol/l) enthielt, mit Oleat (0,4 mmol/l) versehen. Danach wurden die radioaktiven Tracer [U- ^{14}C]-Glukose und [9,10- ^3H]-Oleat zum Perfusat hinzugegeben, um damit später Glukose- und Oleatoxidation bestimmen zu können. Daraufhin wurde das System hermetisch abgedichtet, um das freigesetzte, radioaktiv markierte $^{14}\text{CO}_2$ abzuleiten und aufzufangen. Dieses wurde auf 0,33 M Methylbenzethoniumhydroxid geleitet, welches das Gas absorbierte. Alle fünf Minuten wurden 2 ml Proben entnommen, aus denen das freigesetzte $^3\text{H}_2\text{O}$ sowie $^{14}\text{CO}_2$ bestimmt werden konnte.

Ablauf eines Versuches (Abbildung 3): Sobald ein Herz konstant schlug, wurde 20 Minuten lang die basale Funktion und der Substratstoffwechsel gemessen. Anschließend wurde die gesamte Herzperfusion durch eine Unterbindung von Vor- und Nachlast für eine Viertelstunde unterbrochen. Somit wurde eine No-Flow-Ischämie erzeugt, deren Dauer zu einer myokardialen Betäubung (Stunning) ohne signifikanten Infarkt führt (Bolli und Marban 1999, Downey 1990). Danach wurde über 40 Minuten die Reperfusion gemessen. Dabei wurden alle fünf Minuten Aortenfluss und -druck, Koronarfluss, Herzfrequenz sowie Glukose- und Oleatoxidation

bestimmt (Doenst *et al.* 1996). Aortenfluss und –druck waren ein Maß für die kontraktile Funktion des Herzens, Koronarfluss für die vaskuläre und Herzfrequenz für die elektrische Funktion. Die Herzleistung wurde mit Hilfe des kardialen Auswurfes sowie des mittleren arteriellen Druckes berechnet (Doenst *et al.* 1996).

Ein Herz wurde als leistungsfähig gewertet, sobald es bei einem Messzeitpunkt den überlebensnotwendigen Druck von 70 cm Wassersäule erzeugen konnte. Diese Herzen werden nach der Ischämie im Folgenden als „erholt“ bezeichnet, auch wenn sich exzidierte Herzen in der Realität nicht erholen können.

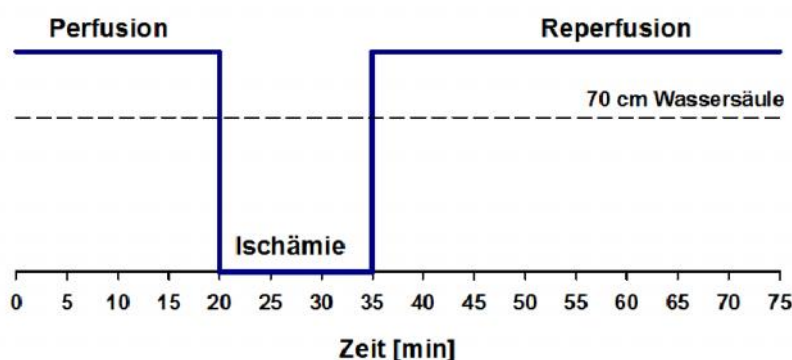


Abbildung 3: Schematischer Ablauf einer Perfusion

4.2.1.3 Bestimmung der Glukoseoxidation

Das gesamte entweichende, radioaktiv markierte CO_2 wurde in 0,33 M Methylbenzethoniumhydroxid aufgefangen, 5 ml Ultima Gold hinzugegeben und anschließend im Szintillationszähler gemessen. Des Weiteren wurden Reaktionsgefäße mit jeweils 500 μl der fünfminütigen Perfusatproben in Szintillationsgefäße aus Glas gestellt, in denen sich bereits 1 ml 0,33 M Methylbenzethoniumhydroxid befanden. Daraufhin wurden die Glasgefäße luftdicht verschlossen und ca. 0,1 ml Perchlorsäure in jedes Reaktionsgefäß injiziert. Die Proben wurden über Nacht geschwenkt, damit sich das radioaktiv markierte CO_2 lösen und im Benzethonium gebunden werden konnte. Danach wurden die Reaktionsgefäße aus den Glasgefäßen entnommen und letztere mit jeweils 10 ml Ultima Gold befüllt. Anschließend wurde der mittlere radioaktive Zerfall pro Minute von ^{14}C ermittelt.

Darüber hinaus wurde ein Teil des Perfusates ebenfalls mit Ultima Gold versetzt, um die spezifische Aktivität der Isotope zu ermitteln. Anhand beider CO_2 -Messungen sowie unter Berücksichtigung der spezifischen Aktivität des $^{14}\text{CO}_2$ wurde die gesamte Glukoseoxidation bestimmt.

4.2.1.4 Bestimmung der Oleatoxidation

Von den Perfusatproben wurden 100 µl entnommen und über eine mit Harz gefüllte Säule gegeben. Das Harz konnte alle Bestandteile bis auf das radioaktiv markierte Wasser binden. Dieses wurde unter der Säule mit einem Szintillationsgefäß aufgefangen. Nachdem mit insgesamt 800 µl gespült wurde, wurden 3 ml Ultima Gold in das Szintillationsgefäß zugegeben und die Probe gemessen. Anhand des Anstieges von $^3\text{H}_2\text{O}$ im gesamten Messverlauf konnte die Oleatoxidationsrate berechnet werden.

4.2.1.5 Bestimmung des Herzgewichtes

Die Herzen wurden nach der Perfusion gewogen und bei -80 °C eingefroren. Zur Aufbereitung wurden sie unter flüssigem Stickstoff gemörsert. Ein Teil davon wurde über Nacht bei 70 °C getrocknet. Danach ließen sich das Feucht- und Trockengewicht sowie der Quotient aus beidem bestimmen.

4.2.1.6 Bestimmung der Tibialänge

Die entnommene linke Tibia der Ratten wurde 24 Stunden im Wärmeinkubator bei 58 °C in Biozym-Lösung gelagert, um das Gewebe abzulösen. Nachdem das restliche Gewebe entfernt wurde, wurde dreimal die Länge der Tibia mit einem digitalen Messschieber bestimmt. Der Mittelwert dient als relatives Maß für die Größe der Tiere.

4.2.2 Training

4.2.2.1 Eingewöhnung

HCR wurden bei einer Geschwindigkeit von 13 m/min (0,22 m/s) und LCR bei 4 m/min (0,07 m/s) 15 min lang an das Laufband gewöhnt. Dieses besteht aus drei Laufkammern und einem daruntergelegenen Stimulator. Die Steigung des Laufbandes betrug 25°, damit die größtmöglichen Trainingseffekte erzielt werden konnten (Wisloff *et al.* 2001a, Kemi *et al.* 2002). Die Eingewöhnung erfolgte an drei verschiedenen Tagen und wurde spätestens eine Woche vor Start des Kapazitätstestes begonnen.

4.2.2.2 Bestimmung der individuellen aeroben Kapazität

Ein Test zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist die Messung der maximalen Laufgeschwindigkeit bis hin zur Erschöpfung. Die individuelle aerobe Leistungskapazität der Tiere wurde nach einem etablierten Protokoll bestimmt (Hoydal *et al.* 2007). Diese dient als Grundlage zur Durchführung des Laufbandtrainings mit individuellen Trainingsintensitäten.

Begonnen wurde der Test mit einer 15 minütigen Eingewöhnung bei 13 m/min (HCR) oder 4 m/min (LCR). Anschließend wurde die Geschwindigkeit zweiminütlich um 1,8 m/min erhöht. Sobald die Tiere einen Erschöpfungszustand zeigten, wurde der Test beendet (Wisloff *et al.* 2001a). Erschöpfung wurde bei den HCR als ein Verweilen auf dem Stimulator von dreimal 5 Sekunden oder 15 Sekunden am Stück innerhalb einer Geschwindigkeitsstufe definiert. LCR saßen sechsmal 5 Sekunden oder einmalig 30 Sekunden auf dem Stimulator.

Um die maximale aerobe Kapazität der Tiere zu bestimmen, wurden die letzten vier Stufen des Tests (7,2 m/min = 0,12 m/s) abgezogen, da die Tiere diese nur unter anaeroben Bedingungen gelaufen waren (Hoydal *et al.* 2007). Anhand der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit ließen sich die rein aeroben Trainingskapazitäten bei 45 %, 55 % und 85 % der Laufkapazität für das folgende Intervalltraining berechnen.

4.2.2.3 Aerobes Intervalltraining

Das aerobe Ausdauertraining gliederte sich in eine 15 minütige Erwärmung und ein anschließendes Intervalltraining über 90 Minuten. Es wurde ein Wechsel der Geschwindigkeitsstufen durchgeführt, da beschrieben wurde, dass ein aerobes Intervalltraining mit hoher Intensität effektiver sei als moderates kontinuierliches Ausdauertraining (Haram *et al.* 2009, Milanovic *et*

al. 2015). Abbildung 4 zeigt den schematischen Ablauf einer Trainingseinheit. Die Erwärmung verlief bei 45 % der individuellen aeroben Kapazität. Anschließend erfolgten im Wechsel achtminütige schnelle Laufphasen bei 85 % und zweiminütige erholende, langsame Phasen bei 55 % über eine Dauer von 90 Minuten. Zwei Minuten vor Trainingsende wurde noch einmal die langsame Phase zum Auslaufen eingestellt.

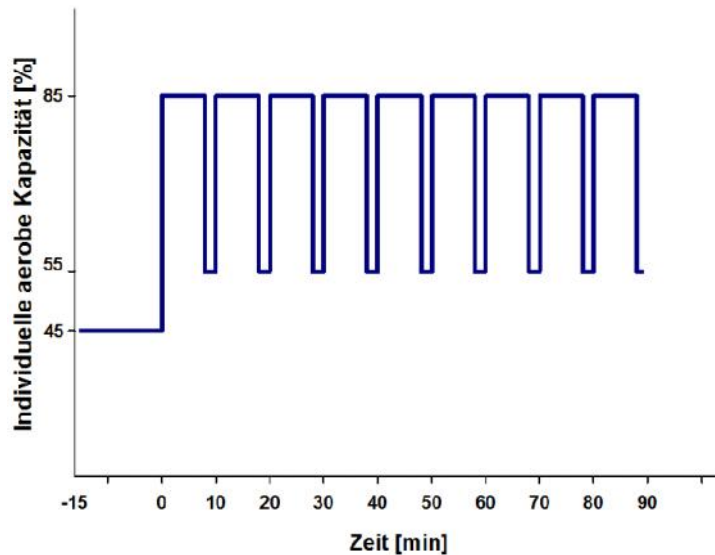


Abbildung 4: Schematischer Ablauf einer Trainingseinheit

Um den Trainingseffekt zu berücksichtigen, wurde die aerobe Schwelle jede Woche um 1,2 m/min (0,02 m/s) erhöht, insofern die Tiere in der fünftägigen Trainingswoche mindestens dreimal eine komplette Trainingseinheit absolvieren konnten (Hoydal *et al.* 2007). Ansonsten blieben die bisherigen Laufgeschwindigkeiten bestehen. Abbruchkriterien waren neben kleinen Verletzungen wie eingerissenen Zehennägeln die bereits oben genannten Erschöpfungszustände. Bei auftretender Erschöpfung wurde den Tieren Gelegenheit zur Erholung gegeben und anschließend das Training wenn möglich fortgesetzt, andernfalls vorzeitig beendet. Die Tiere wurden durchgehend überwacht und Abbruch und Pausen dokumentiert. Trainiert wurde an fünf Tagen in der Woche, damit sich die Tiere an zwei Tagen regenerieren konnten. Insgesamt dauerte das Training vier Wochen lang, da diese den größten Effekt auf die maximale Sauerstoffaufnahme zeigen (Hoydal *et al.* 2007). 24 Stunden nach der letzten Trainingseinheit wurden die Herzen exzidiert und perfundiert.

4.2.3 Datenverarbeitung und Statistik

Mit Hilfe von Excel 2013 (Microsoft Corporation) wurden die Daten verarbeitet und mittels SigmaPlot 13.0 (Systat Software) die Diagramme erstellt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) mit dem Standardfehler (SEM) angegeben ($MW \pm SEM$). Der Anteil der Herzleistung bzw. der Substratoxidation nach der Ischämie am präischämischen Ausgangswert berücksichtigt nur die Tiere, die vor und nach der Ischämie ausreichend leistungsfähig waren, da sich der Wert aus dem Mittelwert der einzelnen prozentualen Veränderungen ergab.

Zur Berechnung von statistischen Signifikanzen wurde das Programm SigmaPlot 13.0 verwendet. Unterschiede zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen wurden mit dem Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben (Vergleich von Populationen mit bzw. ohne Training) auf ihre Signifikanz überprüft. Für den Vergleich von vier Gruppen wurde eine zweifaktorielle (Population x Training) Varianzanalyse (two-way ANOVA) oder eine zweifaktorielle (Population x Ischämie) Varianzanalyse mit Messwiederholungen (two-way ANOVA repeated measures) durchgeführt. Die Anzahl der leistungsfähigen Herzen nach der Ischämie wurde mit dem Fisher-Test ausgewertet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich untrainierter HCR und LCR

5.1.1 Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Perfusion besaßen die Tiere das gleiche Alter von 18 Wochen. Tabelle 1 zeigt, dass LCR durchschnittlich sowohl etwa 40 g schwerer als auch etwas größer als HCR waren. Herz, Lunge und Leber der LCR wiesen ein größeres Gewicht auf (Tabelle 2 auf Seite 34). Jedoch machten Herz- und Lungengewicht einen kleineren Anteil an der Körpermasse aus als bei den HCR. Die Leber bezogen auf das Körpergewicht wies bei beiden Linien keine Unterschiede auf. In den Kapazitätstests war die maximale Laufstrecke der HCR größer als die der LCR. Darüber hinaus waren die intrinsische Laufkapazität sowie die Laufgeschwindigkeit der untrainierten HCR höher als die der untrainierten LCR.

Tabelle 1: Charakteristika von untrainierten HCR & LCR zum Perfusionszeitpunkt

	HCR	LCR
Alter [Wochen]	18,2 ± 0,2	18,6 ± 0,4
Körpergewicht [g]	182 ± 3	224 ± 7 ^{ooo}
Tibienlänge [mm]	34,0 ± 0,1	34,2 ± 0,1
Maximale Laufstrecke [m]	880,6 ± 41,7	232,2 ± 25,7 ^{ooo}
Maximale Laufgeschwindigkeit [m/min]	36,8 ± 1,0	18,4 ± 0,5 ^{ooo}
Maximale aerobe Laufkapazität [m/min]	28,7 ± 1,0	11,2 ± 0,5 ^{ooo}

MW ± SEM; n = Tiere pro Gruppe 10-15; ^{ooo} p < 0,001 zu HCR

5.1.2 Herzleistung

Abbildung 5 zeigt, dass die präischämische Herzleistung der beiden untrainierten Linien nicht verschieden war. Nach der Ischämie konnten die Herzen der HCR und LCR nicht an die präischämische Leistung anknüpfen. Die gesamte Reperfusion über leisteten Herzen von HCR fast 1 mW weniger als die der LCR. Im Verlauf war die Herzleistung beider Linien relativ konstant. Die Diagramme beinhalten nach der Ischämie alle „erholten“ bzw. leistungsfähigen Herzen, definiert als diejenigen, die während der Messdauer den überlebensnotwendigen Aortendruck von 70 cm Wassersäule aufbringen konnten. Abbildung 6 zeigt, dass sich nach der Ischämie weniger Herzen von HCR erholten: Nur 8 von 14 Herzen konnten eigenständig den notwendigen Aortendruck erzeugen. Bei den LCR waren es jedoch 10 von 12 Herzen.

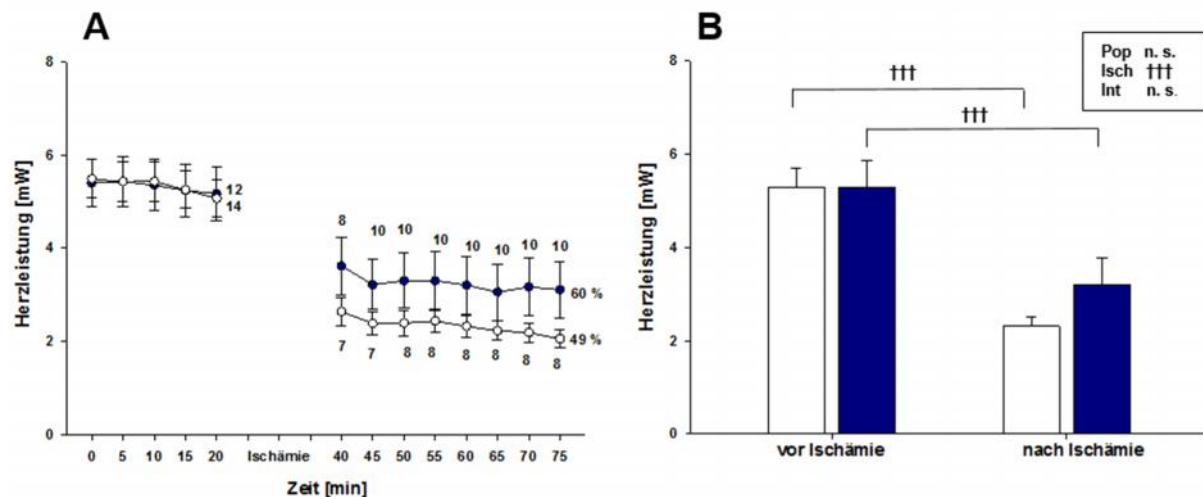


Abbildung 5: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter HCR & LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten HCR & LCR vor und nach der Ischämie

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 12-14, nach Ischämie 8-10; Prozentwerte = postischämische im Vergleich zu präischämischer Herzleistung (Abbildung B); Pop = Population, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; ††† $p < 0,001$ zu Leistung vor Ischämie

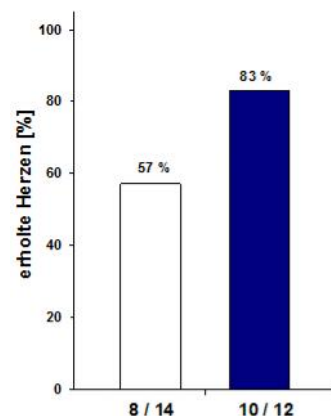


Abbildung 6: Anzahl erholter Herzen von untrainierten HCR & LCR

Anteil nicht erholter Herzen an allen perfundierten Herzen; weiß = HCR, blau = LCR; n = siehe notierte Zahlen; keine signifikanten Unterschiede

5.1.3 Substratstoffwechsel

Abbildung 7A zeigt die kardialen Glukoseoxidationsraten von untrainierten HCR und LCR. Vor der Ischämie war die Glukoseoxidation bei HCR höher. Durch die Ischämie fiel die Glukoseoxidation bei allen Tieren ab. HCR-Herzen verbrauchten durchschnittlich nur noch 35 % von ihrer präischämischen Glukoseoxidation. Die Herzen der LCR fielen auf 38 % ihres Ausgangswertes ab.

Im Vergleich dazu stellt Abbildung 7B die kardialen Oleatoxidationsraten von untrainierten HCR und LCR dar. Diese war wie die Glukoseoxidation präischämisch bei HCR höher als bei LCR. Nach der Ischämie fiel die Oleatoxidation der erhaltenen HCR stärker ab (um 33 %), während die Oleatoxidation der LCR nur 13 % geringer wurde.

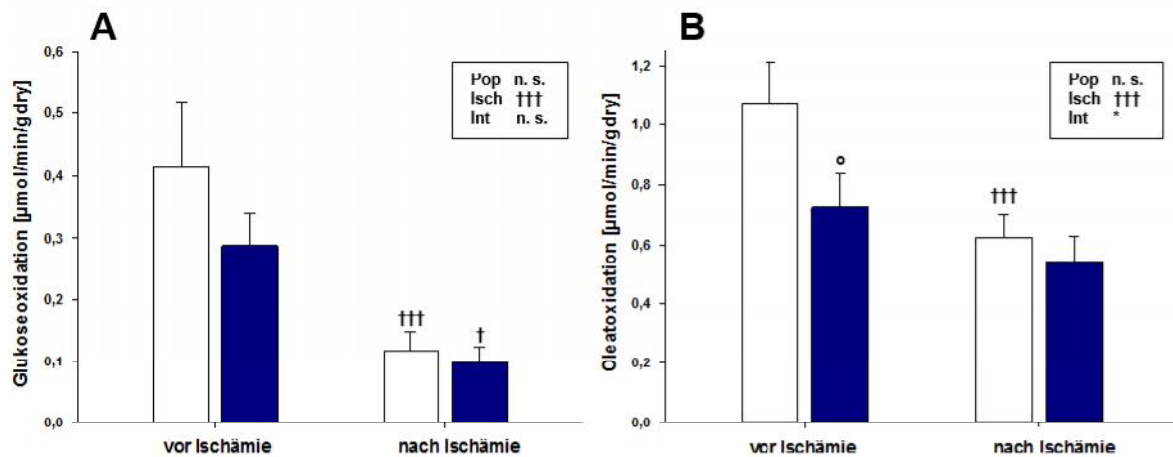


Abbildung 7: (A) Glukoseoxidation und (B) Oleatoxidation von untrainierten HCR & LCR

MW ± SEM; weiß = HCR, blau = LCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 11-12, nach Ischämie 9; Pop = Population, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; ° p < 0,05 zu HCR; ††† p < 0,001 zu Oxidation vor Ischämie

5.1.4 Substratoxidation in Bezug auf Leistung

Abbildung 8 zeigt den Substratstoffwechsel pro Herzleistung. Basal war die Glukoseoxidation (Abbildung 8A) bei HCR vor der Ischämie höher als bei LCR. Postischämisch war die Glukoseoxidation pro Leistung von HCR geringer. Die leistungsfähigen Herzen der HCR fielen auf eine Oxidationsrate von durchschnittlich 71 % im Vergleich zum Ausgangsverbrauch ab. LCR sanken nach der Ischämie nur auf 89 % der Ausgangsrate.

Die basale Oleatoxidationsrate pro Leistung war ebenfalls bei HCR höher als bei LCR (Abbildung 8B). Nach der Ischämie stieg die Oxidationsrate in allen Tieren an: Unter den Herzen, die den notwendigen postischämischen Druck erzeugen konnten, oxidierten die Herzen der HCR durchschnittlich 46 % und die der LCR 63 % mehr Oleat als vor der Ischämie. Daraus folgt, dass die Herzen beider Linien nach der Ischämie zwar insgesamt weniger Fettsäuren nutzten, aber auf die postischämisch geringere Leistung bezogen, die Oleatoxidationsrate anstieg. Somit trug sie einen größeren Teil zur Energiegewinnung nach der Ischämie bei.

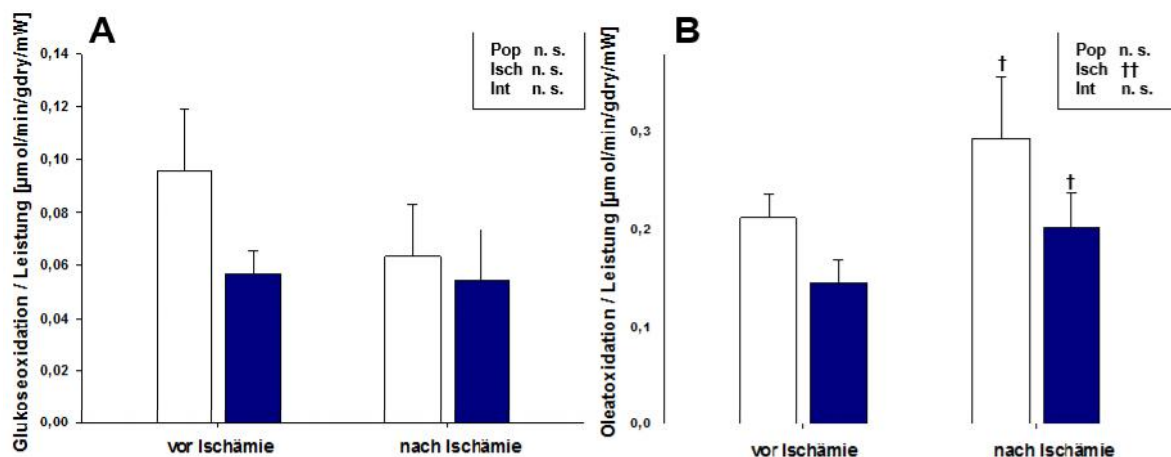


Abbildung 8: (A) Glukoseoxidation pro Leistung und (B) Oleatoxidation pro Leistung von untrainierten HCR & LCR

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 11, nach Ischämie 8-9; Pop = Population, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; [†] p < 0,05, ^{††} p < 0,01 zu Oxidation vor Ischämie

5.1.5 ATP-Umsatz / Leistung

Abbildung 9 zeigt den aus der Substratoxidation berechneten ATP-Verbrauch bezogen auf die Herzleistung. Dieser war vor der Ischämie bei HCR fast um die Hälfte größer als der von LCR. Postischämisch war der ATP-Umsatz beider Linien höher als vor der Ischämie. Dabei zeigten weiterhin HCR einen größeren ATP-Verbrauch als LCR. Insgesamt benötigten die Tiere nach der Ischämie für die gleiche Leistung mehr ATP und waren somit ineffizienter.

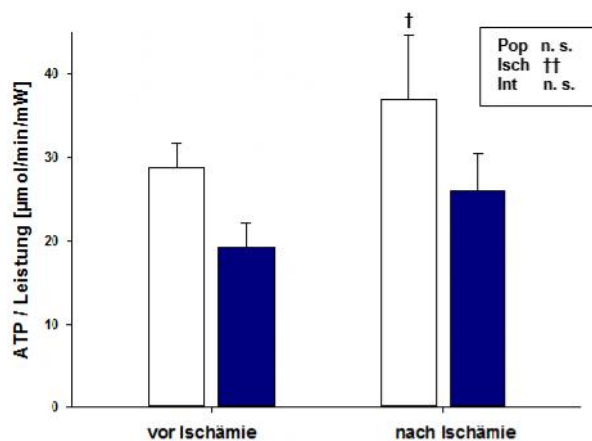


Abbildung 9: ATP-Umsatz pro Leistung von untrainierten HCR & LCR

MW ± SEM; weiß = HCR, blau = LCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 11, nach Ischämie 8-9; Pop = Population, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; † p < 0,05, †† p < 0,01 zu Oxidation vor Ischämie

5.2 Vergleich untrainierter und trainierter HCR und LCR

5.2.1 Morphologie

Tabelle 2 zeigt morphologische Parameter von untrainierten und trainierten HCR und LCR. Die Ratten wiesen zum Zeitpunkt der Herzperfusion ein Alter von 18 bis 20 Wochen auf (t-HCR $19,8 \pm 0,4$ Wochen, t-LCR $18,7 \pm 1,1$ Wochen). Wie bei den untrainierten Tieren waren die trainierten LCR (t-LCR) schwerer als die trainierten HCR (t-HCR).

Darüber hinaus führte Ausdauertraining dazu, dass die Tiere ein höheres Herzgewicht entwickelten (Abbildung 10). Dabei stieg das absolute Herzgewicht der HCR durch Training am stärksten an. Während das absolute Herzgewicht der LCR nach Training ebenfalls höher war, veränderte sich das relative Herzgewicht nicht. Tiere mit Training hatten ein höheres absolutes Lungen- und Lebergewicht. In Bezug auf das Körpergewicht veränderte Training die einzelnen Gewichte bis auf den größeren Anteil des Lebergewichts bei den trainierten HCR nicht

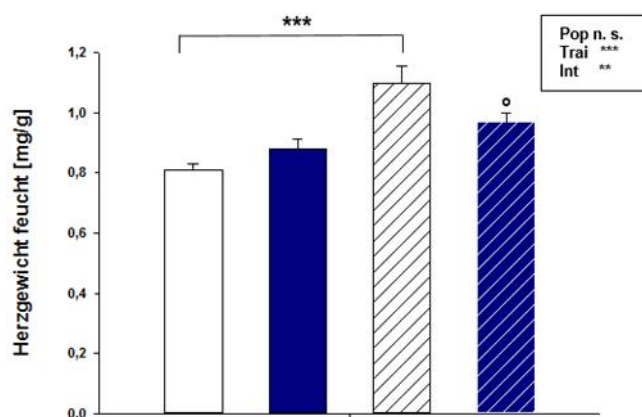


Abbildung 10: *Absolutes feuchtes Herzgewicht von untrainierten und trainierten HCR & LCR*

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: 10-15; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; *** $p < 0,001$ zu untrainiertem Pendant; ° $p < 0,05$ zu HCR, °°° $p < 0,001$ zu HCR

Tabelle 2: Körpergewicht und Organgewichte von untrainierten und trainierten HCR & LCR zum Perfusionszeitpunkt

	HCR	LCR	t-HCR	t-LCR	p-Pop	p-Trai	p-Int
Körpergewicht [g]	182 ± 3	224 ± 7 ^{ooo}	218 ± 7***	234 ± 5	ooo	***	*
Herz							
-HG feucht [mg]	809 ± 21	878 ± 34	1098 ± 56***	968 ± 30°	n. s.	***	**
-HG trocken [mg]	160 ± 5	168 ± 6	207 ± 8***	175 ± 7 ^{oo}	n. s.	***	**
-HG feucht/HG trocken	5,05 ± 0,07	5,21 ± 0,18	5,33 ± 0,15	5,56 ± 0,11	n. s.	*	n. s.
-HG feucht/KG [mg/g]	4,46 ± 0,11	3,92 ± 0,11 ^{ooo}	5,01 ± 0,16**	4,13 ± 0,09 ^{ooo}	ooo	**	n. s.
-HG trocken/KG [mg/g]	0,88 ± 0,03	0,75 ± 0,02 ^{ooo}	0,96 ± 0,02*	0,74 ± 0,02 ^{ooo}	ooo	n. s.	n. s.
Lunge							
-LuG [mg]	885 ± 26	1000 ± 41 ^{oo}	1016 ± 24**	1006 ± 25	n. s.	*	*
-LuG/KG [mg/g]	4,87 ± 0,11	4,47 ± 0,15°	4,68 ± 0,12	4,30 ± 0,13	oo	n. s.	n. s.
Leber							
-LeG [mg]	6274 ± 164	7740 ± 322 ^{ooo}	9541 ± 427***	8099 ± 153 ^{ooo}	n. s.	***	***
-LeG/KG [mg/g]	34,5 ± 0,5	34,5 ± 0,9	43,6 ± 1,0***	34,6 ± 0,6 ^{ooo}	ooo	***	***

MW ± SEM; n = Tiere pro Gruppe: 10-15; HG = Herzgewicht, KG = Körpergewicht, LuG = Lungengewicht, LeG = Lebergewicht, p = Signifikanzwert, Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 zu untrainiertem Pendant; ° p < 0,05, °° p < 0,01, °°° p < 0,001 zu HCR mit gleichem Trainingszustand

5.2.2 Herzleistung

5.2.2.1 Vergleich untrainierter und trainierter HCR

Abbildung 11 stellt die Herzleistung von untrainierten und trainierten Ratten mit hoher intrinsischer Leistungsfähigkeit vor und nach Ischämie dar. Nach dem vierwöchigen Ausdauertraining unterschieden sich die Herzleistungen der Ratten mit einer genetisch bedingten hohen körperlichen Leistungsfähigkeit: Die Herzen trainierter HCR erreichten eine größere Anfangsleistung als die der untrainierten Tiere. Dies verdeutlichte einen Trainingseffekt mit einer Steigerung der Herzleistung von fast 1 mW bei HCR.

Nach der 15-minütigen Ischämie konnten alle Herzen der trainierten HCR im Gegensatz zu denen der untrainierten Tiere bereits beim ersten Messpunkt nach fünf Minuten den notwendigen Druck erzeugen. Gleich zu diesem Zeitpunkt war die Herzleistung bereits höher als die der untrainierten Tiere. Während die postischämische Herzleistung der untrainierten HCR relativ konstant blieb, verbesserte sich die postischämische Herzleistung der trainierten HCR im gesamten Verlauf der Reperfusion: Sie stieg in den ersten 20 Minuten nach der Ischämie stark und später nur noch leicht an (Anstieg insgesamt 43 %), erreichte aber nicht wieder die präischämische Leistung.

Insgesamt verbesserte das Training der HCR die Herzleistung vor der Ischämie um 26 % und nach der Ischämie sogar um 90 % gegenüber untrainierten HCR.

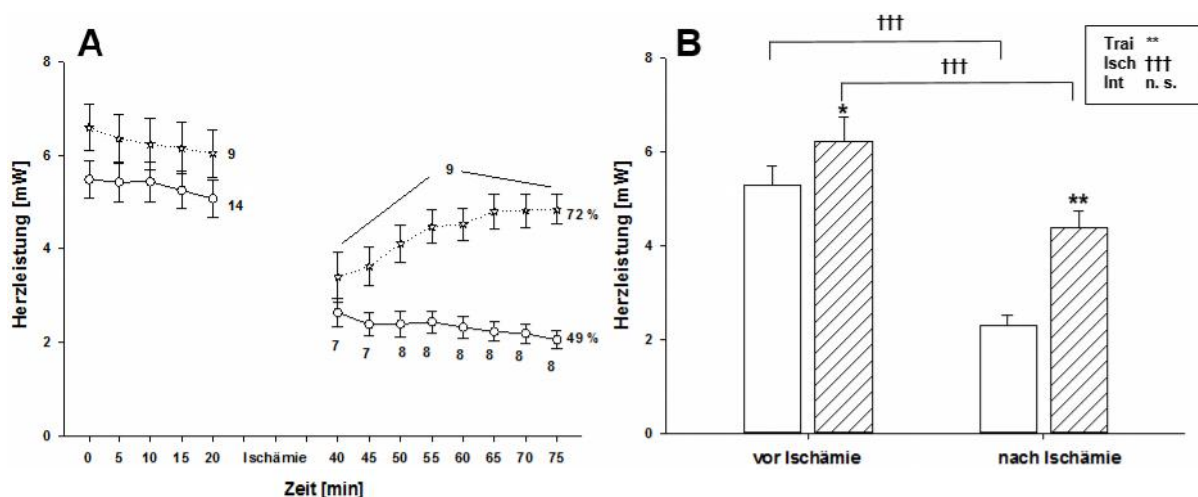


Abbildung 11: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter und trainierter HCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten HCR vor und nach der Ischämie

MW \pm SEM; weiße o/einfarbige Säule = HCR, blaue */schraffierte Säule = trainierte HCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 9-14, nach Ischämie 7-9; Prozentwerte = Anteil der Herzleistung nach Ischämie an Herzleistung vor Ischämie; Trai = Training, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; ††† $p < 0,001$ zu Leistung vor Ischämie; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ zu HCR

5.2.2.2 Vergleich untrainierter und trainierter LCR

Abbildung 12 zeigt die Herzleistung von untrainierten und trainierten LCR. Das Training veränderte die Herzleistung der LCR vor der Ischämie nicht. Nach der Ischämie leistete ein höherer Anteil der Herzen der trainierten Tiere gleich am ersten Messpunkt den notwendigen Druck (8 von 10 t-LCR) im Vergleich zu den Untrainierten (8 von 12 LCR). Die durchschnittliche postischämische Herzleistung beider Gruppen war in etwa gleich. Trainierte LCR erreichten 69 % von ihrer Anfangsleistung, während untrainierte LCR auf 60 % kamen.

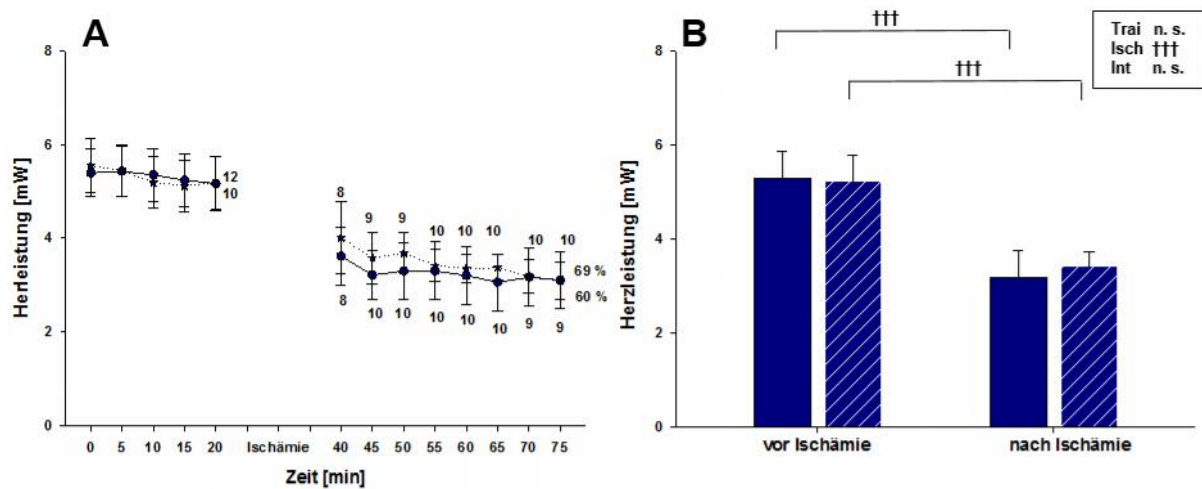


Abbildung 12: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter und trainierter LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten LCR vor und nach der Ischämie

MW \pm SEM; blaue o/einfarbige Säule = LCR, blaue */schraffierte Säule = trainierte LCR; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 10-12, nach Ischämie 8-10; Prozentwerte = Anteil der Herzleistung nach Ischämie an Herzleistung vor Ischämie; Trai = Training, Isch = Ischämie, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ zu Leistung vor Ischämie

5.2.2.3 Vergleich aller Gruppen

Bei Betrachtung untrainierter als auch trainierter HCR und LCR (Abbildung 13) zeigt sich, dass die trainierten HCR eine um etwa 1 mW höhere Anfangsherzleistung als alle anderen Tiere hatten. Somit ließ sich ein Trainingseffekt der basalen Herzleistung bei HCR erkennen, bei LCR jedoch nicht.

Am ersten Messpunkt fünf Minuten nach der Ischämie hatten sowohl untrainierte als auch trainierte HCR eine schlechtere Herzleistung als LCR unabhängig vom Trainingszustand. Anschließend stieg die Herzleistung der trainierten HCR im Verlauf stark an, während die anderen Gruppen einen konstanten Verlauf bzw. leichten Abfall während der Reperfusion zu verzeichnen hatten. Insgesamt hatten die untrainierten HCR nach der Ischämie durchschnittlich die schlechteste Herzleistung, während HCR nach Training die beste Herzleistung zeigten. Zwischen der Herzleistung von HCR und t-HCR befanden sich die mittleren Herzleistungen aller LCR.

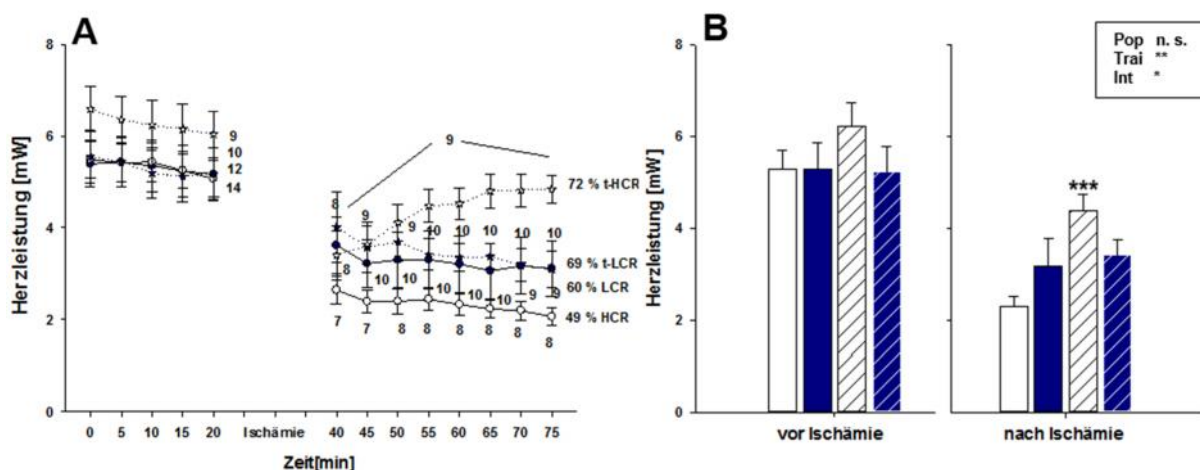


Abbildung 13: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung aller untrainierten und trainierten HCR & LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten HCR & LCR vor und nach der Ischämie

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig/o = untrainiert, schraffiert/* = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 9-14, nach Ischämie 7-10; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; Prozentwerte = Anteil der Herzleistung nach Ischämie an Herzleistung vor Ischämie; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ zu untrainiertem Pendant

Darüber hinaus ist zu betonen, dass mit Ausdauertraining sowohl alle Herzen der HCR als auch alle der LCR nach der Ischämie einen überlebensnotwendigen Aortendruck erzeugen konnten (Abbildung 14). Des Weiteren zeigte sich, dass die Herzen der Tiere mit Training vor der Ischämie eine geringere Herzfrequenz als die der Untrainierten aufwiesen (Abbildung 15). Nach der Ischämie sank die Schlagfrequenz der Herzen unabhängig von der Linie oder dem Trainingszustand leicht ab.

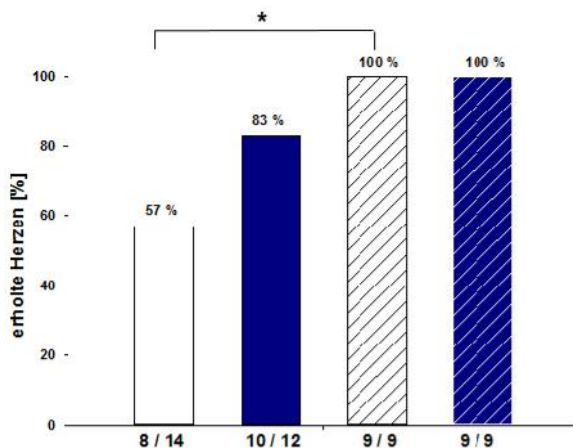


Abbildung 14: Anzahl der Herzen von erholten untrainierten und trainierten HCR & LCR

Anteil nicht erholter Herzen an allen perfundierten Herzen; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = siehe notierte Zahlen; * $p < 0,05$ zu untrainiertem Pendant

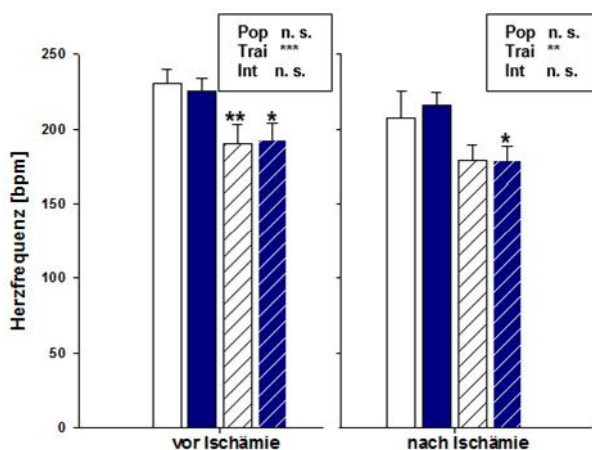


Abbildung 15 Herzfrequenz von untrainierten und trainierten HCR & LCR vor und nach Ischämie

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 9-14, nach Ischämie 8-10; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ zu untrainiertem Pendant

5.2.3 Substratstoffwechsel

Abbildung 16A stellt die kardiale Glukoseoxidation von untrainierten und trainierten HCR vor und nach Ischämie dar. Ausdauertraining reduzierte die basale Glukoseoxidation von HCR und LCR: Bei trainierten HCR fiel sie auf 49 % der durchschnittlichen Glukoseoxidation von HCR ohne Ausdauertraining. Bei den LCR senkte Training die Glukoseoxidation auf 79 % des untrainierten Glukoseverbrauches. Nach der Ischämie war die Glukoseoxidationsrate bei allen Gruppen niedriger. Training führte dazu, dass die Oxidationsrate der Herzen nicht so stark abfiel: Die Herzen der HCR als auch die der LCR erreichten eine Glukoseoxidation von 65 % des präischämischen Ausgangsverbrauchs.

Abbildung 16B zeigt, dass die kardiale Oleatoxidationsrate nach Ausdauertraining ebenfalls geringer war als ohne Training: Präischämisch war die Oleatoxidationsrate der trainierten HCR um 24 % niedriger als die der untrainierten HCR. Bei trainierten LCR war die Oleatoxidation nur 5 % geringer im Vergleich zu der Oxidationsrate der untrainierten LCR. Nach der Ischämie waren die Oleatoxidationsraten aller Gruppen geringer als vor der Ischämie. Dabei fiel die Oleatoxidationsrate der HCR mit Training durchschnittlich nicht so stark ab wie die der untrainierten HCR (HCR 67 %, t-HCR 87 %). Im Vergleich zur Glukoseoxidation sank die Oleatoxidation nach der Ischämie im Mittel weniger ab.

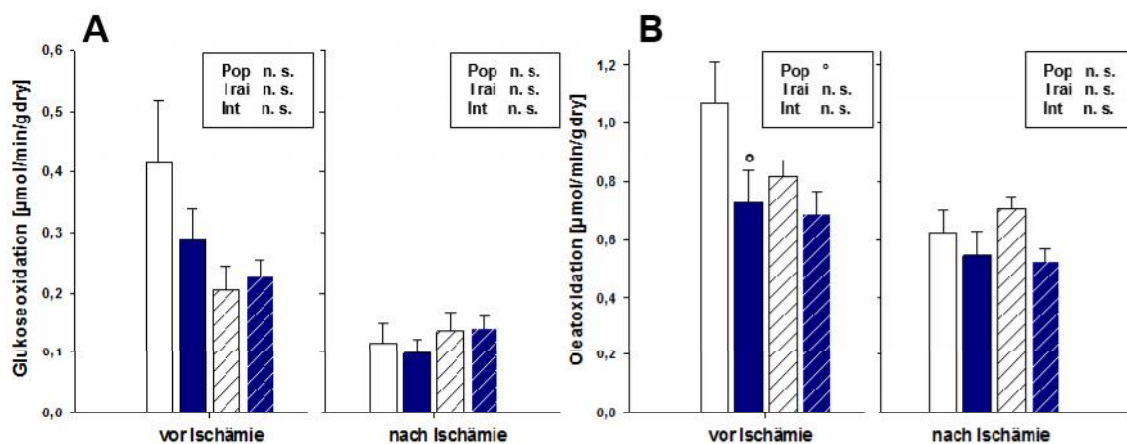


Abbildung 16: (A) Glukoseoxidation und (B) Oleatoxidation von untrainierten und trainierten HCR & LCR

MW ± SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 10-12, nach Ischämie 9-10; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; ° p < 0,05 zu HCR

5.2.4 Substratoxidation in Bezug auf Leistung

Im Folgenden wurde der Substratstoffwechsel auf die jeweilige Herzleistung bezogen. Die Glukoseoxidationsrate pro Herzleistung sank bei HCR mit Training auf 40 % des Niveaus von untrainierten HCR vor der Ischämie (Abbildung 17A). Die präischämische Oxidationsrate der t-LCR veränderte sich im Vergleich zu untrainierten LCR nicht. Nach der Ischämie sank die Glukoseoxidationsrate bei den trainierten Tieren nicht.

Abbildung 17B verdeutlicht, dass die Oleatoxidationsrate bezogen auf die Herzleistung der trainierten HCR vor der Ischämie ebenfalls geringer war als die der untrainierten HCR (Abfall auf 62 %). Nach der Ischämie war der Anteil der Oleatoxidation pro Herzleistung bei allen Tieren höher als vor der Ischämie. Mit Training stieg jedoch die Oleatoxidationsrate pro Leistung bei HCR nur auf 133 % und bei LCR auf 119 % der Ausgangsrate. Somit war der Oleatverbrauch pro Leistung der Tiere mit Training nicht so hoch wie der der untrainierten Ratten.

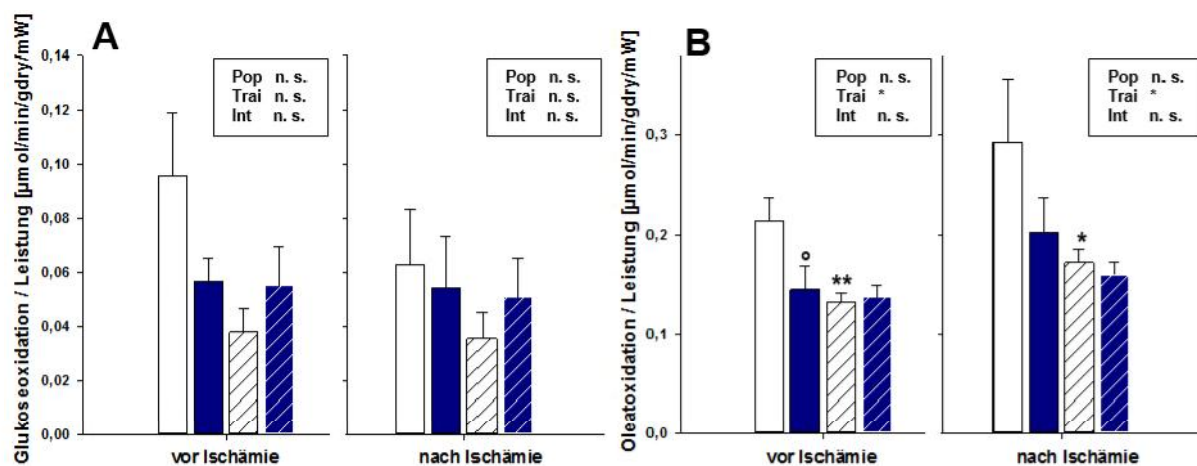


Abbildung 17: (A) Glukoseoxidation pro Leistung und (B) Oleatoxidation pro Leistung von untrainierten und trainierten HCR & LCR

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 9-11, nach Ischämie 8-10; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ zu untrainiertem Pendant; ° $p < 0,05$ zu HCR

5.2.5 ATP-Umsatz / Leistung

Abbildung 18 zeigt den aus dem Substratstoffwechsel berechneten ATP-Verbrauch in Bezug auf die Herzleistung bei untrainierten als auch trainierten HCR und LCR. Insgesamt benötigten untrainierte HCR für die gleiche Leistung die größte Menge an ATP, während alle anderen Gruppen einen niedrigeren, zueinander ähnlichen Verbrauch hatten. Somit wiesen trainierte HCR die ineffizienteste Substratoxidation auf. Ausdauertraining verringerte den ATP-Umsatz pro Leistung bei trainierten HCR um 40 % im Vergleich zu dem Umsatz der Untrainierten.

Nach der Ischämie benötigten alle Tiere mehr ATP pro Leistung. Jedoch führte Training zu einem reduzierten Anstieg des ATPs pro Leistung und damit auch nach der Ischämie zu einer verbesserten Effizienz.

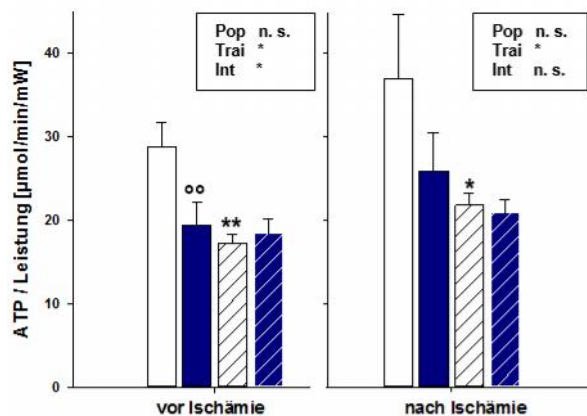


Abbildung 18: ATP-Umsatz pro Leistung von trainierten und untrainierten HCR & LCR

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR, einfarbig = untrainiert, schraffiert = trainiert; n = Tiere pro Gruppe: vor Ischämie 9-11, nach Ischämie 8-10; Pop = Population, Trai = Training, Int = Interaktion, n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ zu untrainiertem Pendant; °° $p < 0,01$ zu HCR

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass im Gegensatz zu den Annahmen Herzen von Ratten mit einer geringen intrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit eine verbesserte Erholung im Vergleich zu Herzen von Tieren mit einer genetisch bedingten hohen Leistungskapazität aufweisen. Ausdauertraining verbesserte die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Ischämie in beiden Gruppen. Jedoch zeigten Ratten mit hoher intrinsischer Leistungsfähigkeit mit Ausdauertraining die beste Rekonvaleszenz nach einer Ischämie.

Die Herzen von Ratten mit einer hohen intrinsischen Kapazität für körperliche Leistungsfähigkeit erholten sich entgegen der Erwartungen nach einer Ischämie schlechter als ihr Pendant mit einer geringen intrinsischen Kapazität. Es wurden keine Unterschiede in der basalen Herzleistung zwischen den beiden Rattenlinien festgestellt. Die Herzleistung der HCR fiel nach der Ischämie auf ein geringeres Niveau als die der LCR ab. Im Gegensatz dazu stellten Hussain *et al.* eine größere präischämische Herzleistung bei HCR fest ohne Unterschiede in der Erholung nach einer Ischämie (Hussain *et al.* 2001). Dessen Ergebnisse sowie die hier Gezeigten vermitteln, dass eine hohe intrinsische aerobe Kapazität nicht mit einer verbesserten Rekonvaleszenz nach Ischämie assoziiert ist. Genauso zeigen Hoydal *et al.*, dass ein Herzinfarkt bei HCR langfristig eine stärker beeinträchtigende Wirkung auf die kontraktile Funktion des Herzens hatte als bei LCR (Hoydal *et al.* 2013). Somit wurde erstmals beschrieben, dass eine genetische Prädisposition für hohe körperliche Leistungsfähigkeit eine geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber einer kurzzeitigen Ischämie besitzt.

Die Herzen, die nach der Ischämie nicht leistungsfähig genug waren, um einen überlebensnotwendigen Aortendruck aufzubringen, hatten keine niedrigere Anfangsleistung als die anderen Herzen (Abbildung 19). Darüber hinaus wiesen die nicht erholten Herzen keinen abweichenden Substratstoffwechsel im Vergleich zu den anderen Herzen auf (Tabelle 3). Die präischämischen Glukose- und Oleatoxidationsraten von erholten und nicht erholten Herzen beider Linien unterschieden sich nicht. Alle Tiere hatten ähnliche Ausgangsbedingungen. Somit konnte eine zu geringe präischämische Leistung oder ein veränderter Substratstoffwechsel als Ursache für eine geringere Rekonvaleszenz der Herzen nach der Ischämie ausgeschlossen werden. Daraus lässt sich folgern, dass die Erholung der nicht verwertbaren Herzen unabhängig von Leistung und Substratstoffwechsel war.

Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche postischämische Erholung der beiden Rattenlinien ergibt sich aus dem ATP-Umsatz. Der aus der Substratoxidation berechnete ATP-Verbrauch bezogen auf die Herzleistung war basal bei HCR größer war als bei LCR. Somit benötigten HCR für die gleiche Leistung größere Mengen an ATP und waren ineffizienter. Nach der Ischämie zeigten HCR eine geringere Herzleistung als LCR. Somit könnte eine nicht optimale Energieausnutzung von HCR dazu führen, dass diese eine geringere postischämische Rekonvaleszenz als LCR aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass die schlanken HCR keine geringere Nahrungsaufnahme als LCR hatten, sondern eine höhere Spontanaktivität zeigten und einen erhöhten Energieumsatz hatten (Novak *et al.* 2009). In Anbetracht der Ischämieergebnisse lässt sich folgern, dass ein höherer Energieumsatz mit einer geringeren Erholung nach einer Ischämie verbunden sein kann.

HCR verbrauchten einen höheren Anteil an Glukose und Oleat als LCR. Nach Koch *et al.* gab es gemessen am respiratorischen Quotienten keine wesentlichen metabolischen Unterschiede der beiden Rattenlinien (Koch *et al.* 2011). In dieser Arbeit ergab sich, dass HCR eine deutlich größere Oleatoxidation als LCR aufwiesen. Dies wird von einer Studie unterstützt, die zeigt, dass HCR Gene des Lipidstoffwechsels stärker exprimierten, während LCR höhere Mengen der am Glukosestoffwechsel beteiligten Gene exprimierten (Bye *et al.* 2008b). Oleat wird jedoch nur aerob unter einer großen Sauerstoffverwertung abgebaut (Bye *et al.* 2008b). Dies weist darauf hin, dass der Metabolismus von HCR insgesamt oxidativer sein kann als der der LCR. HCR besitzen Vorteile im Bereich der Sauerstoffversorgung und der Gewebediffusionskapazität im Vergleich zu LCR (Gonzalez *et al.* 2006, Henderson *et al.* 2002). Jedoch weisen sie nach einer Ischämie eine verringerte Erholung auf. Somit wäre ein erhöhter oxidativer Stoffwechsel mit einer geringeren Erholung nach einer Ischämie verknüpft. Möglicherweise konnten die oxidativeren HCR nicht im gleichen Ausmaß wie LCR auf die anaerobe Glykolyse umschalten. Wenn diese Annahme stimmt, hätten HCR weniger ATP aus der Glykolyse als LCR erzeugt, weshalb sie sich schlechter erholten. Dies geht einher mit Vanoverschelde *et al.*, die nachweisen konnten, dass die Schwere der ischämischen Verletzung umgekehrt proportional zur Rate der Glykolyse und der Laktatproduktion während der Ischämie ist (Vanoverschelde *et al.* 1994). Nach der Ischämie fand bei HCR ein stärkerer Abfall der Oleatoxidationsrate statt. Somit scheint es, als wären HCR weniger metabolisch flexibel gewesen als LCR. Im Gegensatz dazu kann nach Vogt *et al.* die Begrenzung der Glykolyse während der Ischämie eine Schutzstrategie darstellen, da sich nach ischämischer Präkonditionierung eine Abnahme des anaeroben glykolytischen Flusses ergab (Vogt *et al.* 2002).

Bezogen auf die jeweilige postischämische Leistung stiegen die Oleatoxidationsraten nach der Ischämie bei beiden Rattenlinien an, während die Glukoseoxidationsraten abnahmen. Unter aeroben Bedingungen sind Fettsäuren das bevorzugte Substrat des reperfundierten Myokards (Lopaschuk *et al.* 1990, Mickle *et al.* 1986). Nach der Ischämie nimmt die Fettsäureoxidation im Herzen schnell zu und nähert sich rasch vorischämischen Werten (Liu *et al.* 2002, Taniguchi *et al.* 2001) bzw. überschreitet die präischämische Rate sogar (Lopaschuk *et al.* 1990, Kudo *et al.* 1995), wie es auch in dieser Dissertation der Fall war. Durch die Verwendung von Fettsäuren anstelle von Glukose wird die Effizienz des reperfundierten Herzens stark beeinträchtigt (Depre *et al.* 1999), weshalb beide Linien nach der Ischämie eine verringerte Herzleistung aufwiesen. Die mitochondriale ATP-Produktion wird bei der Reperfusion nicht effizient in mechanische Arbeit umgesetzt (Liu *et al.* 1996b), was auch auf ein Ungleichgewicht zwischen Glykolyse und Glukoseoxidation zurückgeführt werden kann (Liu *et al.* 1996b). Die Effizienz und somit auch die Wiederherstellung der kontraktilen Funktion können durch eine gesteigerte Glukoseoxidation während der Reperfusion verbessert werden (Liu *et al.* 1996a, Lopaschuk *et al.* 1990). Dies deutet darauf hin, dass die Kontrolle bzw. Stimulation des Substratstoffwechsels im reperfundierten Myokard nach einer Ischämie von klinischem Nutzen sein kann. Dafür spricht ebenfalls, dass hohe Mengen an Fettsäuren die Wiederherstellung des intrazellulären pH-Wertes in postischämischen Herzen durch Hemmung der Glukoseoxidation verzögern, da somit die H^+ -Produktion der Glykolyse weiter gefördert wird (Liu *et al.* 2002). Stimulation der Glukoseoxidation und Verringerung der Fettsäureoxidation des Herzens während der Ischämie-Reperfusion führt zu einer Verbesserung der kontraktilen Funktion während der Reperfusion (Ussher *et al.* 2012, Stanley 2002). Es gibt pharmakologische Ansätze, die myokardiale Energieerzeugung durch Verschiebung der Substratausnutzung zu Glukose zu modulieren, um einen verminderten Sauerstoffbedarf durch einen abnehmenden Fettsäuremetabolismus herbeizuführen (Schulze *et al.* 2016, Jaswal *et al.* 2011, Lopaschuk 1998, Lopaschuk 2000, Kantor *et al.* 1999).

Die Substratnutzung kann durch regelmäßige Bewegung verbessert werden aufgrund eines optimierten Glukosetransportes durch eine Hochregulierung der Glukosetransporter. Gleichmaßen wird die Glukosefreisetzung aus der Leber reduziert und die Insulinsensitivität gesteigert (Powers *et al.* 2002, Shephard und Balady 1999). Aerobes Training führt dazu, dass sich glykolytische und oxidative Kapazitäten des Herzens erhöhen (Stuewe *et al.* 2000). In HCR führt Training zu einer erhöhten Expression von Genen, die am Fettsäure-Stoffwechsel beteiligt sind (Bye *et al.* 2008a). In dieser Dissertation zeigte sich jedoch, dass die trainierten Herzen basal

weniger Glukose sowie HCR auch weniger Fettsäuren verbrauchten. Letzteres bietet einen Hinweis darauf, dass trainierte HCR im Vergleich zu Untrainierten weniger abhängig von einem oxidativen Metabolismus sein könnten, was einen Schutzmechanismus darstellen kann. Die verringerte Substratoxidation bei gesteigerter Herzleistung führte zu einer höheren Effizienz der trainierten HCR. Nach der Ischämie zeigten trainierte HCR nur eine leicht reduzierte Glukose- und Oleatoxidation bei weiterhin erhöhter Leistung. Auch bei LCR sanken die Oxidationsraten nur gering ab. Somit führte Training auch nach der Ischämie zu einer gesteigerten Effizienz (Bowles und Starnes 1994). Dennoch können durch Training sowohl die Enzyme des Glukose- als auch des Fettsäurestoffwechsels bei einer Ischämie induziert werden (Tao *et al.* 2015b). Der aus der Substratoxidation berechnete ATP-Verbrauch pro Leistung stieg nach Training nicht so stark an, sodass trainierte HCR und LCR eine verbesserte Effizienz aufwiesen. Das deutet darauf hin, dass Ausdauertraining aufgrund einer optimierten Energieausschöpfung einen Schutz gegen die Ischämie bieten kann.

Ausdauertraining ist mit einer signifikanten Kardioprotektion gegen den Ischämie-Reperfusionsschaden assoziiert. Während untrainierte HCR nach der Ischämie nur 49 % ihrer Anfangsleistung erzeugen konnten, zeigten trainierte HCR mit 72 % die beste Rekonvaleszenz. Auch bei LCR fand eine geringe postischämische Leistungssteigerung statt. Darüber hinaus konnten alle trainierten Tiere nach der Ischämie einen überlebensnotwendigen Aortendruck aufbauen, während dies nicht alle Tiere im untrainierten Zustand erbringen konnten. Eine Kardioprotektion durch Training wurde ebenfalls durch mehrere Studien gezeigt (Frasier *et al.* 2011, Hamilton *et al.* 2001, Demirel *et al.* 2001, Yamashita *et al.* 2001, Taylor *et al.* 1999, Harris und Starnes 2001, Quindry und Hamilton 2013, McElroy *et al.* 1978, Locke *et al.* 1995, Powers *et al.* 1998, Bowles *et al.* 1992, Starnes *et al.* 2003). Somit war die Erholung nach einer Ischämie bei trainierten Ratten größer als bei ihrem untrainierten Pendant.

Ausdauertraining ist eine Form der Präkonditionierung, durch die einzelne Organe auf eine folgende Ischämie vorbereitet werden können. Dies kann neben physiologischem Stress durch Training, mittels Ischämie (Quindry und Hamilton 2013) oder Hyperthermie oder auch mit pharmakologischem Stress (TNF-Alpha) geschehen (Hoshida *et al.* 2002). Präkonditionierung kann in Form von mehreren kurzen koronaren Verschlüssen zu einer signifikanten Verringerung der Infarktgröße führen und die kardiale Überlebensfähigkeit stärken (Murry *et al.* 1986, Buja 2005). Sowohl ischämische als auch trainingsbedingte Vorkonditionierung bestehen aus zwei verschiedenen Phasen: einem anfänglichen Schutz von ein bis zwei Stunden kurz nach

dem Vorkonditionierungsreiz und dem zweiten Zeitraum 24 bis 72 Stunden danach (Yamashita *et al.* 1999, Yamashita *et al.* 1998). Effekte in den späten Phasen der Vorkonditionierungsreaktion werden auch durch Veränderungen der Genexpression hervorgerufen (Guo *et al.* 1999). Bedeutende Genprodukte, die mit dem Schutz durch ischämische Präkonditionierung verbunden sind, umfassen Superoxiddismutase, Stickoxidsynthase, Stickstoffmonoxid, Cyclooxygenase 2 und Hitzeschockproteine (Yellon und Downey 2003, Bolli 2000, Downey *et al.* 2007). Während ischämische Präkonditionierung die kardioprotektive Cyclooxygenase-2 (Bolli *et al.* 2002, Shinmura *et al.* 2000) und die Schutzproteine des Endoplasmatischen Retikulums Glukose-regulierte Proteine 78 und 94 (Vitadello *et al.* 2003, Zhang *et al.* 2004) erhöht, geschieht dies durch Training nicht (Quindry *et al.* 2010a, Murlasits *et al.* 2007). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die kardioprotektiven Mechanismen zwischen ischämischer Präkonditionierung und Training unterscheiden (Quindry *et al.* 2010a).

Jedoch sind die genauen kardioprotektiven Mechanismen von Ausdauertraining nicht bekannt. Auch wenn trainingsinduzierte Kollateralbildung das Herz während eines I-R-Ereignisses schützen kann (Laughlin *et al.* 2012), spielen viele intrinsische Mechanismen eine Rolle, die auch direkt auf einen kurzfristigen Trainingsreiz hin eine Kardioprotektion vermitteln können. Eine Schlüsselrolle spielen Mechanismen gegen radikalvermittelte Prozesse und oxidative Verletzungen (Powers *et al.* 2007). Langfristiges Training führt zu einer Hochregulierung des körpereigenen antioxidativen Abwehrsystems, das dazu beiträgt, den oxidativen Stress durch I-R zu minimieren (Gomes *et al.* 2012, Yu 1994). Jedoch gibt es Kontroversen, ob einige antioxidative Schutzsysteme durch Training im Herzen ansteigen. Dies wird für Katalase, Glutathionperoxidase (French *et al.* 2008, Judge *et al.* 2005), Glutathion (Frasier *et al.* 2013, Lee *et al.* 2012, Judge *et al.* 2005) und Mangansuperoxiddismutase (Lee *et al.* 2012, Powers *et al.* 2014b, Brown *et al.* 2005a, Starnes *et al.* 2003) diskutiert. Trainingsreize führen dazu, dass Mitochondrien weniger anfällig gegenüber reaktiver Sauerstoffspezies-induzierter Apoptose werden und sich der myokardialen Energiestoffwechsel verbessert (Kavazis *et al.* 2008, Marcil *et al.* 2006, Tao *et al.* 2015b). Ausdauertraining kann die Calpain-Aktivierung im Myokard abschwächen, welches direkt mit I-R-induziertem nekrotischen und apoptotischen Kardiomyozytentod verbunden wird (French *et al.* 2008). Außerdem wird eine Beteiligung eines erhöhten NO-Spiegels (Taylor *et al.* 2007, Babai *et al.* 2002) sowie einer Öffnung der sarkolemmalen und mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanäle diskutiert (Gross und Peart 2003, Kong *et al.* 2001, Quindry *et al.* 2010b). Gleiches gilt für Hitze-Schock-Proteine (Powers *et al.* 2001, Jayakumar *et al.* 2001, Quindry *et al.* 2007, Hamilton *et al.* 2001). Insgesamt kann die schützende Wirkung

von Training gegen verschiedene Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit einer Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Kokkinos 2008), einer kardialen Remodellierung im Sinne einer physiologischen Herzhypertrophie, der Verbesserung der antioxidativen Kapazität sowie der mitochondrialen Widerstandsfähigkeit und einer Dämpfung der I-R-induzierten Calpain-Aktivierung zusammenhängen (Weiner und Baggish 2012, Ellison *et al.* 2012, Hamilton *et al.* 2003). Die zellulären Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Jedoch spielen Veränderungen des Herzstoffwechsels bei der I-R eine wichtige Rolle.

Die Untersuchung des Substratstoffwechsels macht einen wesentlichen Teil dieser Arbeit aus. Das Modell des isoliert arbeitenden Rattenherzens wurde für die Untersuchungen genutzt, da Stoffwechselmessungen *in vivo* nicht organspezifisch sind (Depre *et al.* 1999). Dieses Modell ist gut reproduzierbar und wird nicht von einer sympathischen oder vagalen Stimulation beeinflusst (Sutherland und Hearse 2000), die wiederum den kardialen Stoffwechsel beeinflussen könnten (Mueller und Ayres 1978). Hiermit wird nur die Adaptation des Herzens an den Trainingsreiz unabhängig von exogenen Einflüssen des Körpers oder des Blutes dargestellt (Brown *et al.* 2016). Im Vergleich zu *in-vivo*-Modellen bietet die isolierte Herzpräparation die Möglichkeit, sowohl Vor- als auch Nachlast zu kontrollieren und kleinste Änderungen der kardialen Kontraktilität zu erkennen (Ytrehus 2000).

Eine mögliche Limitation des *in-vivo*-Modells kann die No-Flow-Ischämie darstellen. Aufgrund der Akkumulation der Produkte des anaeroben Stoffwechsels wird die Glykolyse gehemmt (Depre *et al.* 1999) und das Herz geschädigt (Neely und Grotyohann 1984). Außerdem unterdrücken erhöhte Laktat-Konzentrationen die Fettsäureoxidation (Mickle *et al.* 1986) und zu hohe Mengen an freien Fettsäuren beeinträchtigen ebenfalls die Herzfunktion (Liedtke *et al.* 1978). Ein hoher Glukose-Spiegel hemmt die β -Oxidation, während umgekehrt viele Fettsäuren die Glukoseoxidation inhibieren können (Depre *et al.* 1999). Aufgrund dessen wurden die Konzentrationen des etablierten und modifizierten Krebs-Henseleit-Puffers verwendet (Doenst *et al.* 2001).

Alle Tiere wurden unter vergleichbaren Bedingungen untersucht. Die Tiere wurden von der gleichen Person auf ihre Kapazität hin getestet sowie trainiert, um zu gewährleisten, dass das Laufbandtraining sowie die Kapazitätstests nicht aufgrund unterschiedlicher subjektiver Abbruchkriterienbewertung zu früh oder zu spät eingestellt wurden. Des Weiteren wurden die Tiere zu jeweils gleichen Tageszeitpunkten trainiert und deren Herzen später auch perfundiert,

sodass ein Einfluss einer divergenten zirkadianen Rhythmik auf das jeweilige Tier eine untergeordnete Rolle spielte. Es ist bekannt, dass es einen solchen Einfluss gibt, da in der Schlafphase perfundierte Herzen eine geringere Herzleistung zeigten (van Bilsen 2016). Der basale Trainingszustand der Ratten war zu vernachlässigen, da die Ratten unter den gleichen Bedingungen in Standardkäfigen gezüchtet wurden und somit auch die Umwelteinflüsse vergleichbar waren.

Im Laufbandtraining lässt sich die Intensität mittels Laufgeschwindigkeit, Steigung und Dauer präzise einstellen und variieren (Wang *et al.* 2010). Nachteile hierbei sind lediglich die Kosten der benötigten Ausrüstung und die Schwierigkeiten, die Tiere dazu zu bringen, über ihre Motivationsschwelle hinauszugehen (Bernstein 2003), sodass diese Stressreaktionen zeigen können (Frasier *et al.* 2011, Moraska *et al.* 2000). Dies muss jedoch bei ähnlicher Intensität nicht eintreten (Palmer *et al.* 1999). Motivation stellt bei Schwimmtraining kein Problem dar. Jedoch gibt es Schwierigkeiten bei der Quantifizierung der Trainingsintensität sowie komplizierende Faktoren wie Tauchreflexe, psychischer Stress und intermittierende Hypoxie (Bernstein 2003). Das freiwillige Laufradmodell nutzt den natürlichen Laufantrieb von Ratten (Legerlotz *et al.* 2008) und hat den Vorteil, dass die Tiere ohne externen Druck laufen. Dennoch ist die Belastung schlecht steuerbar (de Waard und Duncker 2009). Insgesamt zeigt das verwendete Trainingsmodell des Laufbandtrainings stärkere kardiovaskuläre Trainingsadaptationen im Vergleich zum Schwimmtraining (Flaim *et al.* 1979) sowie zum Laufradmodell (Jeneson *et al.* 2007). In Anbetracht aller Eigenschaften eignete sich Laufbandtraining besonders, ein kontrolliertes, einheitliches und reproduzierbares Training durchzuführen und war somit die geeignetste Methode.

Kardiovaskuläre Anpassungen sind von der Trainingsintensität abhängig (Kemi *et al.* 2005). Ein Intervalltraining mit einer hohen Intensität ist sowohl bei Ratten als auch bei Menschen effektiver als kontinuierliches moderates Ausdauertraining (Haram *et al.* 2009, Milanovic *et al.* 2015) oder Intervalltraining mit moderater Intensität (Kemi *et al.* 2005) und zeigt ebenfalls größere Effekte in Bezug auf die Erholung nach einer Ischämie (Bowles *et al.* 1992). Milanovic *et al.* kommen aufgrund ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass sowohl mildes, kontinuierliches Ausdauertraining und als auch Intervalltraining mit hoher Intensität erhebliche Verbesserungen in der $VO_2\text{max}$ von gesunden, jungen bis mittelalten Erwachsenen bewirken können. Jedoch überwiegen die Gewinne für die kardiovaskuläre Fitness und somit auch die gesundheitlichen Vorteile durch das Intervalltraining (Milanovic *et al.* 2015). Aufgrund dessen wurde in dieser Arbeit ein Intervalltraining mit hoher Intensität durchgeführt. Ausdauertraining führt

zu einer Verringerung der Herzfrequenz in Ruhe (Friedrich 2007) und zu einer Herzhypertrophie (Tao *et al.* 2015a, Friedrich 2007). Die Herzfrequenz der HCR und LCR unterschied sich im jeweils gleichen Trainingszustand wie auch in der Arbeit von Hussain *et al.* nicht (Hussain *et al.* 2001). Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass die trainierten Tiere eine Herzhypertrophie aufwiesen, die bei HCR größer war als bei LCR. Mithilfe dieser Parameter konnte gezeigt werden, dass eine Adaptation an die Belastung des Trainings erfolgte und dieses somit als effektiv angesehen werden kann. Somit kann man davon ausgehen, dass die individuell ermittelten maximalen aeroben Kapazitäten richtig eingeschätzt wurden. Alle Fehlinterpretationen dieser können dazu führen, dass die Trainingsintensität zu hoch oder zu niedrig gewählt wurde und so nicht der maximale Trainingseffekt erzielt werden konnte. Für den Fall, dass die maximale aerobe Kapazität unterschätzt worden wäre, wurde durch die hohen Intensitäten trotzdem ein Trainingsreiz gesetzt. Regelmäßiges Training bei 55-60 % der VO_{2max} liegt unterhalb der Schwellenintensität, die für eine Induktion der Kardioprotektion gegen I-R-Verletzungen notwendig ist (Starnes *et al.* 2005). Es gibt Belege dafür, dass die Tiere in ihrer Leistungsfähigkeit nicht überschätzt wurden: Viele Tiere konnten ihre Trainingseinheit erfolgreich, ohne Abbruch absolvieren, sodass bei fast allen Tieren jede Woche die Laufgeschwindigkeit erhöht werden konnte. Auch in der Folgeweche waren die Tiere der notwendigen Intensität gewachsen.

Dennoch wird nicht immer die gewünschte Reaktion auf den Trainingsreiz hin beobachtet. Bouchard *et al.* stellten fest, dass 7% der Individuen eine nachteilige Reaktion auf das Training in zwei oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren hatten (Bouchard *et al.* 2012). Auch wenn Studien gezeigt haben, dass die Insulinsensitivität durch Training gefördert wird (Boule *et al.* 2005), zeigen andere Studien, dass sich diese bei Personen mit metabolischem Syndrom oder Übergewichtigen nicht verbessert (Layne *et al.* 2011, Mujumdar *et al.* 2011, Ligtenberg *et al.* 1997). Aerobes Ausdauertraining wurde auch bei Typ-2-Diabetikern als wirkungslos hinsichtlich einer Reduzierung des HbA_{1c} -Spiegels erachtet (Church *et al.* 2010). Darüber hinaus scheint Training manchen Populationen häufig unwirksam zu sein, wie es für afrikanische (van Rooijen *et al.* 2004), arabische (Glans *et al.* 2009) oder polynesischen Populationen (Sukala *et al.* 2012) hinsichtlich des HbA_{1c} gezeigt wurde, während sich andere Populationen verbessern (Glans *et al.* 2009). Somit konnten unterschiedliche Trainingsreaktionen bei verschiedenen Populationen festgestellt werden. Einen Hinweis darauf könnte eine Eigenschaft dieser Bevölkerungsgruppe bieten: Polynesier sind besonders anfällig für Übergewicht und Diabetes (Sukala *et al.* 2012). In unseren Ergebnissen wurde deutlich, dass LCR, die ebenfalls anfällig gegenüber

Adipositas und Insulinresistenz sind, nur geringfügige Verbesserungen in Hinsicht auf Ischämie-Reperfusion durch Ausdauertraining zeigten. Die Herzleistung von untrainierten und trainierten LCR war sowohl vor als auch nach der Ischämie nicht verschieden. Die Substratoxidation wurde ebenfalls nicht effizienter. Lediglich die Anzahl der erhaltenen Tiere verbesserte sich durch Training. Somit zeigt sich, dass eine genetische Prädisposition für eine geringe körperliche Leistungsfähigkeit keine eindeutige Verbesserung durch Ausdauertraining bei einer Ischämie erfährt, während eine intrinsisch hohe Leistungskapazität eine wesentliche Kardioprotektion durch Ausdauertraining aufbauen kann. Der Nachteil einer genetisch hohen Kapazität für körperliche Leistungsfähigkeit kann daher durch Training umgekehrt werden.

Demnach zeigt eine hohe angeborene Kapazität nicht den gleichen protektiven Effekt wie körperliches Training. Zu dem gleichen Schluss kommen Hoydal *et al.* aufgrund einer stärkeren Beeinflussung von HCR durch einen Herzinfarkt (Hoydal *et al.* 2013). Somit scheint die Kardioprotektion durch aerobe Kapazität bei einer intrinsisch hohen Leistungskapazität vom Training abhängig zu sein, während dies bei einer niedrigen Kapazität vom Training nur wenig beeinflusst wird.

Bisher liegen wenige Untersuchungen vor, wie groß der Nutzen von Ausdauertraining vor einer kardiochirurgischen Operation ist. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass prä- und perioperatives Training bei herzchirurgischen Patienten die Erholung fördern kann (Hoogeboom *et al.* 2014, Pouwels *et al.* 2016, Hulzebos *et al.* 2012). Dabei ist personalisiertes Training mit möglichst hoher Intensität notwendig und effektiver als kontinuierliches Training bei Herzpatienten (Hoogeboom *et al.* 2014, Xie *et al.* 2017). Bisher gibt es keine expliziten Trainingsprogramme beim Menschen, die ein besseres Resultat nach einer Operation am Herzen oder nach einem Infarkt generieren. Daher ist es erstrebenswert, individualisierte, gut verträgliche perioperative Trainingsprogramme zu entwickeln.

Es konnte gezeigt werden, dass regelmäßiges körperliches Ausdauertraining mit einer Reduktion der Mortalität und Morbidität verknüpft ist (Sesso *et al.* 2000, Paffenbarger Jr *et al.* 1994, Nocon *et al.* 2008, Vatten *et al.* 2006, Wei *et al.* 2000, McAuley *et al.* 2009, Lee *et al.* 1995). Außerdem hat es einen positiven Einfluss auf die Entstehung und die Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten und ihren Risikofaktoren (Paffenbarger 2000, Pedersen und Saltin 2006, Sesso *et al.* 2000, Macera *et al.* 2003, Vatten *et al.* 2006, Berlin und Colditz 1990, Kelley und Kelley 2008, Fiuza-Luces *et al.* 2013, Hull *et al.* 1994) in allen Altersklassen (Vogel *et al.* 2009, Janssen und LeBlanc 2010). Deshalb ist aerobes Ausdauertraining ein wesentlicher Bestandteil

der Behandlungsstrategien der kardiovaskulären Erkrankung als auch bei der Sekundärprävention (Thompson *et al.* 2003). Es wurden Empfehlungen zur Aktivitätssteigerung und Gewichtsabnahme (Haskell *et al.* 2007) sowie europaweite Leitlinien für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgesprochen (Piepoli *et al.* 2016). Ausdauertraining ist eine kostengünstige, nicht-pharmakologische Intervention, die im Wesentlichen frei von Nebenwirkungen und praktisch allen Menschen zugänglich ist (Hull *et al.* 1994). Unklar ist jedoch die individuelle Wirkung von Ausdauertraining. Deshalb ist es wichtig, die Personen zu identifizieren, bei denen eine Kardioprotektion durch Training eintritt, um die Mechanismen genauer verstehen und optimieren zu können als auch deren Vorteil durch eine Trainingsintervention nutzen zu können. Gleichmaßen sollten diejenigen ermittelt werden, die nicht oder nur wenig auf den Trainingsreiz reagieren, um Gründe und neue Therapieoptionen zu finden.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die genetische Prädisposition für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit einen Einfluss auf die Erholung des Herzens nach einer Ischämie hat. Entgegen der Erwartungen zeigten Ratten mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit eine schlechtere Rekonvaleszenz nach einer Ischämie in Herzleistung und kardialen Substratstoffwechsel. Genetische Prädisposition für hohe körperliche Leistungsfähigkeit ist somit mit einer verminderten Ischämietoleranz assoziiert. Im Gegensatz zu unseren Annahmen zeichneten sich Ratten mit einer niedrigen intrinsischen Kapazität für körperliche Leistungsfähigkeit durch eine verbesserter Wiederherstellung der Herzfunktion nach Ischämie im Vergleich zu Ratten mit intrinsisch hoher Kapazität aus.

Extrinsische (erworbene) körperliche Leistungsfähigkeit (Ausdauertraining) verbesserte die Reperfusionseistung der Herzen von Ratten mit hoher intrinsischer körperlicher Leistungsfähigkeit. Mithilfe von Ausdauertraining konnte der genetische Nachteil der Tiere mit einer hohen intrinsischen Leistungskapazität nicht nur ausgeglichen, sondern auch umgekehrt werden: Trainierte Ratten mit hoher intrinsischer Leistungsfähigkeit wiesen die beste Erholung nach der Ischämie auf. Ausdauertraining fördert die postischämische kardiale Rekonvaleszenz unabhängig vom genetischen Hintergrund. Eine genetische Prädisposition für hohe körperliche Leistungsfähigkeit hat einen stärkeren Einfluss auf die kardioprotektive Wirkung von Ausdauertraining hinsichtlich der Ischämieresistenz als im Vergleich zu intrinsisch geringer Leistungskapazität. Somit ergibt sich, dass eine gute genetische körperliche Grundvoraussetzung alleine nicht vor dem Ischämieschaden schützt, sondern nur in Kombination mit Training einen Vorteil darstellt.

Ausdauertraining zeigt eine nachhaltige Kardioprotektion. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist es nun interessant, Personen nach ihrem genetischen Hintergrund für körperliche Leistungsfähigkeit zu identifizieren, um die trainingsinduzierte Wirkung verstehen und verstärken zu können sowie ein Nichtansprechen vor einer möglichen Intervention zu erkennen und trotzdem einen Trainingseffekt zu erzielen.

8 Literaturverzeichnis

- Argano V, Galinanes M, Edmondson S, Hearse DJ. 1996. Effects of cardioplegia on vascular function and the "no-reflow" phenomenon after ischemia and reperfusion: studies in the isolated blood-perfused rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111 (2):432-441; discussion 441-432.
- Athanasuleas C, Siler W, Buckberg G, Group R. 2006. Myocardial protection during surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 Suppl 1:S231-237.
- Babai L, Szigeti Z, Parratt JR, Vegh A. 2002. Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: possible involvement of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*, 102 (4):435-445.
- Baker JE, Konorev EA, Gross GJ, Chilian WM, Jacob HJ. 2000. Resistance to myocardial ischemia in five rat strains: is there a genetic component of cardioprotection? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278 (4):H1395-1400.
- Berlin JA, Colditz GA. 1990. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*, 132 (4):612-628.
- Bernstein D. 2003. Exercise assessment of transgenic models of human cardiovascular disease. *Physiol Genomics*, 13 (3):217-226.
- Bolli R. 2000. The late phase of preconditioning. *Circ Res*, 87 (11):972-983.
- Bolli R, Marban E. 1999. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*, 79 (2):609-634.
- Bolli R, Shinmura K, Tang XL, Kodani E, Xuan YT, Guo Y, Dawn B. 2002. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*, 55 (3):506-519.
- Bouchard C, Rankinen T. 2001. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (6 Suppl):S446-451; discussion S452-443.
- Bouchard C, Rankinen T, Timmons JA. 2011. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Compr Physiol*, 1 (3):1603-1648.
- Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. 2015. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clin Proc*, 90 (11):1533-1540.
- Bouchard C, Lesage R, Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Perusse L, Theriault G, Leblanc C. 1986. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc*, 18 (6):639-646.
- Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Perusse L, Leon AS, Rao DC. 1999. Familial aggregation of VO(2max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985), 87 (3):1003-1008.
- Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Hakkinen K, Jenkins NT, Karavirta L, Kraus WE, Leon AS, Rao DC, Sarzynski MA, Skinner JS, Slentz CA, Rankinen T. 2012. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One*, 7 (5):e37887.
- Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C, Study HF. 2005. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care*, 28 (1):108-114.
- Bowles DK, Starnes JW. 1994. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. *J Appl Physiol* (1985), 76 (4):1608-1614.
- Bowles DK, Farrar RP, Starnes JW. 1992. Exercise training improves cardiac function after ischemia in the isolated, working rat heart. *Am J Physiol*, 263 (3 Pt 2):H804-809.
- Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. 1996. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg*, 62 (6):1868-1875.

- Braunwald E, Kloner RA. 1985. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*, 76 (5):1713-1719.
- Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. 2009. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*, 41 (1):35-73.
- Britton SL, Koch LG. 2001. Animal genetic models for complex traits of physical capacity. *Exerc Sport Sci Rev*, 29 (1):7-14.
- Brown DA, Moore RL. 2007. Perspectives in innate and acquired cardioprotection: cardioprotection acquired through exercise. *J Appl Physiol* (1985), 103 (5):1894-1899.
- Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Musch TI, Moore RL. 2003. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *J Appl Physiol* (1985), 95 (6):2510-2518.
- Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, Moore RL. 2005a. Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol*, 564 (Pt 2):619-630.
- Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch JM, Watson PA, Moore RL. 2005b. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. *J Physiol*, 569 (Pt 3):913-924.
- Brown DI, Willis MS, Berthiaume JM. 2016. Chapter 11 - Influence of Ischemia-Reperfusion Injury on Cardiac Metabolism. In: Schwarzer M, Hrsg. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism*. Boston: Academic Press, 155-167.
- Buendia-Fuentes F, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, Sanchez-Lazaro I, Rodriguez-Serrano M, Domingo-Valero D, Sancho-Tello de Carranza MJ, Salvador-Sanz A. 2012. Ischemic time as a predictor of physical recovery in the first months after heart transplantation. *ISRN Cardiol*, 2012:907102.
- Buja LM. 2005. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol*, 14 (4):170-175.
- Buja LM, Weerasinghe P. 2010. Unresolved issues in myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol*, 19 (1):29-35.
- Bye A, Hoydal MA, Catalucci D, Langaas M, Kemi OJ, Beisvag V, Koch LG, Britton SL, Ellingsen O, Wisloff U. 2008a. Gene expression profiling of skeletal muscle in exercise-trained and sedentary rats with inborn high and low VO₂max. *Physiol Genomics*, 35 (3):213-221.
- Bye A, Langaas M, Hoydal MA, Kemi OJ, Heinrich G, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Ellingsen O, Wisloff U. 2008b. Aerobic capacity-dependent differences in cardiac gene expression. *Physiol Genomics*, 33 (1):100-109.
- Camici P, Ferrannini E, Opie LH. 1989. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis*, 32 (3):217-238.
- Carden DL, Granger DN. 2000. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 190 (3):255-266.
- Chambers DJ, Fallouh HB. 2010. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther*, 127 (1):41-52.
- Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. 2010. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304 (20):2253-2262.
- De Moor MH, Liu YJ, Boomsma DI, Li J, Hamilton JJ, Hottenga JJ, Levy S, Liu XG, Pei YF, Posthuma D, Recker RR, Sullivan PF, Wang L, Willemsen G, Yan H, De Geus EJ, Deng

- HW. 2009. Genome-wide association study of exercise behavior in Dutch and American adults. *Med Sci Sports Exerc*, 41 (10):1887-1895.
- de Waard MC, Duncker DJ. 2009. Prior exercise improves survival, infarct healing, and left ventricular function after myocardial infarction. *J Appl Physiol* (1985), 107 (3):928-936.
- Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA, Shanely RA, Hamilton K, Coombes J, Naito H. 2001. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *J Appl Physiol* (1985), 91 (5):2205-2212.
- Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. 1999. Glucose for the heart. *Circulation*, 99 (4):578-588.
- Doenst T, Guthrie PH, Chemnitius JM, Zech R, Taegtmeyer H. 1996. Fasting, lactate, and insulin improve ischemia tolerance in rat heart: a comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol*, 270 (5 Pt 2):H1607-1615.
- Doenst T, Goodwin GW, Cedars AM, Wang M, Stepkowski S, Taegtmeyer H. 2001. Load-induced changes in vivo alter substrate fluxes and insulin responsiveness of rat heart in vitro. *Metabolism*, 50 (9):1083-1090.
- Downey JM. 1990. Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion. *Annu Rev Physiol*, 52:487-504.
- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. 2007. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev*, 12 (3-4):181-188.
- Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. 2012. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*, 98 (1):5-10.
- Erbs S, Hollriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, Mobius-Winkler S, Sandri M, Krankel N, Hambrecht R, Schuler G. 2010. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*, 3 (4):486-494.
- Ferrari R, Balla C, Malagu M, Guardigli G, Morciano G, Bertini M, Biscaglia S, Campo G. 2017. Reperfusion Damage- A Story of Success, Failure, and Hope. *Circ J*, 81 (2):131-141.
- Fitzpatrick DB, Karmazyn M. 1984. Comparative effects of calcium channel blocking agents and varying extracellular calcium concentration on hypoxia/reoxygenation and ischemia/reperfusion-induced cardiac injury. *J Pharmacol Exp Ther*, 228 (3):761-768.
- Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. 2013. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*, 28 (5):330-358.
- Flaim SF, Minter WJ, Clark DP, Zelis R. 1979. Cardiovascular response to acute aquatic and treadmill exercise in the untrained rat. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 46 (2):302-308.
- Frasier CR, Moore RL, Brown DA. 2011. Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. *J Appl Physiol* (1985), 111 (3):905-915.
- Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, Sloan RC, Stewart LM, Alleman RJ, La Favor JD, Brown DA. 2013. Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovasc Res*, 98 (1):47-55.
- French JP, Hamilton KL, Quindry JC, Lee Y, Upchurch PA, Powers SK. 2008. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *FASEB J*, 22 (8):2862-2871.
- Friedrich W. 2007. *Optimales Sportwissen. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* Ballingen.

- Glans F, Eriksson KF, Segerstrom A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. 2009. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 85 (1):69-74.
- Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. 2012. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev*, 2012:756132.
- Gonzalez NC, Kirkton SD, Howlett RA, Britton SL, Koch LG, Wagner HE, Wagner PD. 2006. Continued divergence in VO₂max of rats artificially selected for running endurance is mediated by greater convective blood O₂ delivery. *J Appl Physiol* (1985), 101 (5):1288-1296.
- Grace P. 1994. Ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*, 81 (5):637-647.
- Gross GJ, Peart JN. 2003. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (3):H921-930.
- Guo Y, Jones WK, Xuan YT, Tang XL, Bao W, Wu WJ, Han H, Laubach VE, Ping P, Yang Z, Qiu Y, Bolli R. 1999. The late phase of ischemic preconditioning is abrogated by targeted disruption of the inducible NO synthase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (20):11507-11512.
- Hamel P, Simoneau JA, Lortie G, Boulay MR, Bouchard C. 1986. Heredity and muscle adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc*, 18 (6):690-696.
- Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, Hess A, Lennon SL, Powers SK. 2003. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med*, 34 (7):800-809.
- Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T, Kim S, Lennon S, Tumer N, Mehta JL. 2001. Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281 (3):H1346-1352.
- Hamilton KL, Quindry JC, French JP, Staib J, Hughes J, Mehta JL, Powers SK. 2004. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radic Biol Med*, 37 (9):1360-1368.
- Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, Gilligan LJ, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Wisloff U. 2009. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res*, 81 (4):723-732.
- Harris MB, Starnes JW. 2001. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280 (5):H2271-2280.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (8):1423-1434.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. 2013. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*, 123 (1):92-100.
- Henderson KK, Wagner H, Favret F, Britton SL, Koch LG, Wagner PD, Gonzalez NC. 2002. Determinants of maximal O₂ uptake in rats selectively bred for endurance running capacity. *J Appl Physiol* (1985), 93 (4):1265-1274.
- Herold G. 2013. *Innere Medizin* 2014. Herold, Gerd.
- Hoogeboom TJ, Dronkers JJ, Hulzebos EH, van Meeteren NL. 2014. Merits of exercise therapy before and after major surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27 (2):161-166.
- Horn F. 2009. *Biochemie des Menschen das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Hoshida S, Yamashita N, Otsu K, Hori M. 2002. Repeated physiologic stresses provide persistent cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Am Coll Cardiol*, 40 (4):826-831.

- Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. 2007. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14 (6):753-760.
- Hoydal MA, Kaurstad G, Rolim NP, Johnsen AB, Alves M, Koch LG, Britton SL, Stolen TO, Smith GL, Wisloff U. 2013. High inborn aerobic capacity does not protect the heart following myocardial infarction. *J Appl Physiol* (1985), 115 (12):1788-1795.
- Hull SS, Jr., Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. 1994. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*, 89 (2):548-552.
- Hulzebos EH, Smit Y, Helders PP, van Meeteren NL. 2012. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 11:CD010118.
- Hussain SO, Barbato JC, Koch LG, Metting PJ, Britton SL. 2001. Cardiac function in rats selectively bred for low- and high-capacity running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281 (6):R1787-1791.
- Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. 2015. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 65 (14):1454-1471.
- Janssen I, LeBlanc AG. 2010. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International Journal of Behavioral nutrition and physical activity*, 7 (1):40.
- Jaswal JS, Keung W, Wang W, Ussher JR, Lopaschuk GD. 2011. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation--a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta*, 1813 (7):1333-1350.
- Jayakumar J, Suzuki K, Sammut IA, Smolenski RT, Khan M, Latif N, Abunasra H, Murtuza B, Amrani M, Yacoub MH. 2001. Heat shock protein 70 gene transfection protects mitochondrial and ventricular function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 104 (12 Suppl 1):I303-307.
- Jeneson JA, de Snoo MW, Verlinden NA, Joosten BJ, Doornenbal A, Schot A, Everts ME. 2007. Treadmill but not wheel running improves fatigue resistance of isolated extensor digitorum longus muscle in mice. *Acta Physiol (Oxf)*, 190 (2):151-161.
- Judge S, Jang YM, Smith A, Selman C, Phillips T, Speakman JR, Hagen T, Leeuwenburgh C. 2005. Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 289 (6):R1564-1572.
- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. 2012. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*, 298:229-317.
- Kantor PF, Dyck JR, Lopaschuk GD. 1999. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart. *Am J Med Sci*, 318 (1):3-14.
- Karvinen S, Waller K, Silvennoinen M, Koch LG, Britton SL, Kaprio J, Kainulainen H, Kujala UM. 2015. Physical activity in adulthood: genes and mortality. *Sci Rep*, 5:18259.
- Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. 2003. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*, 42 (12):2139-2143.
- Kavazis AN, McClung JM, Hood DA, Powers SK. 2008. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294 (2):H928-935.
- Kelley GA, Kelley KS. 2008. Efficacy of aerobic exercise on coronary heart disease risk factors. *Prev Cardiol*, 11 (2):71-75.
- Kemi OJ, Loennechen JP, Wisloff U, Ellingsen O. 2002. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985), 93 (4):1301-1309.

- Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, Ellingsen O. 2005. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res*, 67 (1):161-172.
- Kirwan JP, Barkoukis H, Brooks LM, Marchetti CM, Stetzer BP, Gonzalez F. 2009. Exercise training and dietary glycemic load may have synergistic effects on insulin resistance in older obese adults. *Ann Nutr Metab*, 55 (4):326-333.
- Kitakaze M. 2010. How to mediate cardioprotection in ischemic hearts--accumulated evidence of basic research should translate to clinical medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*, 24 (3):217-223.
- Koch LG, Britton SL. 2001. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiol Genomics*, 5 (1):45-52.
- Koch LG, Britton SL. 2005. Divergent selection for aerobic capacity in rats as a model for complex disease. *Integr Comp Biol*, 45 (3):405-415.
- Koch LG, Britton SL. 2008. Development of animal models to test the fundamental basis of gene-environment interactions. *Obesity (Silver Spring)*, 16 Suppl 3:S28-32.
- Koch LG, Britton SL. 2017. Theoretical and Biological Evaluation of the Link between Low Exercise Capacity and Disease Risk. *Cold Spring Harb Perspect Med*.
- Koch LG, Kemi OJ, Qi N, Leng SX, Bijma P, Gilligan LJ, Wilkinson JE, Wisloff H, Hoydal MA, Rolim N, Abadir PM, van Grevenhof EM, Smith GL, Burant CF, Ellingsen O, Britton SL, Wisloff U. 2011. Intrinsic aerobic capacity sets a divide for aging and longevity. *Circ Res*, 109 (10):1162-1172.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. 2009. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301 (19):2024-2035.
- Kokkinos P. 2008. Physical activity and cardiovascular disease prevention: current recommendations. *Angiology*, 59 (2 Suppl):26S-29S.
- Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, Karasik P, Greenberg M, Papademetriou V, Singh S. 2008. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*, 117 (5):614-622.
- Kong X, Tweddell JS, Gross GJ, Baker JE. 2001. Sarcolemmal and mitochondrial K(atp)channels mediate cardioprotection in chronically hypoxic hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 33 (5):1041-1045.
- Königshoff M, Brandenburger T. 2012. *Kurzlehrbuch Biochemie 80 Tabellen. 3., überarb. Aufl.* Aufl. Stuttgart [u.a.]%o: Thieme.
- Kudo N, Barr AJ, Barr RL, Desai S, Lopaschuk GD. 1995. High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5'-AMP-activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem*, 270 (29):17513-17520.
- Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. 2012. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 302 (1):H10-23.
- Layne AS, Nasrallah S, South MA, Howell ME, McCurry MP, Ramsey MW, Stone MH, Stuart CA. 2011. Impaired muscle AMPK activation in the metabolic syndrome may attenuate improved insulin action after exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (6):1815-1826.
- Lee CD, Blair SN, Jackson AS. 1999. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*, 69 (3):373-380.
- Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. 1995. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA*, 273 (15):1179-1184.

- Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis AN, Smuder AJ, Willis WT, Powers SK. 2012. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Sports Exerc*, 44 (3):397-405.
- Legerlotz K, Elliott B, Guillemin B, Smith HK. 2008. Voluntary resistance running wheel activity pattern and skeletal muscle growth in rats. *Exp Physiol*, 93 (6):754-762.
- Lejay A, Fang F, John R, Van JA, Barr M, Thaveau F, Chakfe N, Geny B, Scholey JW. 2016. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol*, 91:11-22.
- Lennon SL, Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Hughes J, Mehta JL, Powers SK. 2004. Elevated MnSOD is not required for exercise-induced cardioprotection against myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287 (2):H975-980.
- Liedtke AJ, Nellis S, Neely JR. 1978. Effects of excess free fatty acids on mechanical and metabolic function in normal and ischemic myocardium in swine. *Circ Res*, 43 (4):652-661.
- Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. 1997. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 93 (2):127-135.
- Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. 1996a. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res*, 79 (5):940-948.
- Liu B, el Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. 1996b. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO₂ during reperfusion of ischemic hearts. *Am J Physiol*, 270 (1 Pt 2):H72-80.
- Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, Clanachan AS, Lopaschuk GD. 2002. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am Coll Cardiol*, 39 (4):718-725.
- Locke M, Tanguay RM, Klabunde RE, Ianuzzo CD. 1995. Enhanced postischemic myocardial recovery following exercise induction of HSP 72. *Am J Physiol*, 269 (1 Pt 2):H320-325.
- Löffler G. 2008. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 7., komplett überarb. Aufl. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lopaschuk G. 2000. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am Heart J*, 139 (2 Pt 3):S115-119.
- Lopaschuk GD. 1998. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am J Cardiol*, 82 (5A):14K-17K.
- Lopaschuk GD, Spafford MA, Davies NJ, Wall SR. 1990. Glucose and palmitate oxidation in isolated working rat hearts reperfused after a period of transient global ischemia. *Circ Res*, 66 (2):546-553.
- Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Landry F, Bouchard C. 1984. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *Int J Sports Med*, 5 (5):232-236.
- Macera CA, Hootman JM, Sniezek JE. 2003. Major public health benefits of physical activity. *Arthritis Rheum*, 49 (1):122-128.
- Marcil M, Bourduas K, Ascah A, Burelle Y. 2006. Exercise training induces respiratory substrate-specific decrease in Ca²⁺-induced permeability transition pore opening in heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 (4):H1549-1557.
- McAuley P, Pittsley J, Myers J, Abella J, Froelicher VF. 2009. Fitness and fatness as mortality predictors in healthy older men: the veterans exercise testing study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64 (6):695-699.
- McElroy CL, Gissen SA, Fishbein MC. 1978. Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. *Circulation*, 57 (5):958-962.
- Mickle DA, del Nido PJ, Wilson GJ, Harding RD, Romaschin AD. 1986. Exogenous substrate preference of the post-ischaemic myocardium. *Cardiovasc Res*, 20 (4):256-263.

- Milanovic Z, Sporis G, Weston M. 2015. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med*, 45 (10):1469-1481.
- Miller LE, Hosick PA, Wrieden J, Hoyt E, Quindry JC. 2012. Evaluation of arrhythmia scoring systems and exercise-induced cardioprotection. *Med Sci Sports Exerc*, 44 (3):435-441.
- Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. 2000. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279 (4):R1321-1329.
- Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SP, Semmence AM. 1980. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. *Lancet*, 2 (8206):1207-1210.
- Mueller HS, Ayres SM. 1978. Metabolic response of the heart in acute myocardial infarction in man. *Am J Cardiol*, 42 (3):363-371.
- Mujumdar PP, Duerksen-Hughes PJ, Firek AF, Hessinger DA. 2011. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females. *Scand J Clin Lab Invest*, 71 (2):101-107.
- Murlasits Z, Lee Y, Powers SK. 2007. Short-term exercise does not increase ER stress protein expression in cardiac muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (9):1522-1528.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74 (5):1124-1136.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. 2002. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 346 (11):793-801.
- Nabben M, Glatz JFC. 2016. Chapter 2 - Basics in Metabolically Relevant Biochemistry. In: Schwarzer M, Hrsg. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism*. Boston: Academic Press, 7-18.
- Neely JR, Grottyhann LW. 1984. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ Res*, 55 (6):816-824.
- Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. 2008. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15 (3):239-246.
- Noland RC, Thyfault JP, Henes ST, Whitfield BR, Woodlief TL, Evans JR, Lust JA, Britton SL, Koch LG, Dudek RW, Dohm GL, Cortright RN, Lust RM. 2007. Artificial selection for high-capacity endurance running is protective against high-fat diet-induced insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293 (1):E31-41.
- Novak CM, Escande C, Gerber SM, Chini EN, Zhang M, Britton SL, Koch LG, Levine JA. 2009. Endurance capacity, not body size, determines physical activity levels: role of skeletal muscle PEPCK. *PLoS One*, 4 (6):e5869.
- Paffenbarger Jr RS, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL. 1994. Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Medicine and science in sports and exercise*, 26 (7):857-865.
- Paffenbarger R. 2000. Physical exercise to reduce cardiovascular disease risk. *Proc Nutr Soc*, 59 (3):421-422.
- Palmer BM, Lynch JM, Snyder SM, Moore RL. 1999. Effects of chronic run training on Na⁺-dependent Ca²⁺ efflux from rat left ventricular myocytes. *J Appl Physiol* (1985), 86 (2):584-591.
- Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. 2013. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*, 43 (2):121-133.
- Pedersen BK, Saltin B. 2006. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*, 16 Suppl 1:3-63.

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37 (29):2315-2381.
- Pike MM, Luo CS, Clark MD, Kirk KA, Kitakaze M, Madden MC, Cragoe EJ, Jr., Pohost GM. 1993. NMR measurements of Na⁺ and cellular energy in ischemic rat heart: role of Na⁺-H⁺ exchange. *Am J Physiol*, 265 (6 Pt 2):H2017-2026.
- Piper HM, Kasseckert S, Abdallah Y. 2006. The sarcoplasmic reticulum as the primary target of reperfusion protection. *Cardiovasc Res*, 70 (2):170-173.
- Pouwels S, Hageman D, Gommans LN, Willigendael EM, Nienhuijs SW, Scheltinga MR, Teijink JA. 2016. Preoperative exercise therapy in surgical care: a scoping review. *J Clin Anesth*, 33:476-490.
- Powers SK, Locke, Demirel HA. 2001. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (3):386-392.
- Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. 2008. Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 44 (2):193-201.
- Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. 2002. Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol*, 17 (5):495-502.
- Powers SK, Murlasits Z, Wu M, Kavazis AN. 2007. Ischemia-reperfusion-induced cardiac injury: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (9):1529-1536.
- Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. 2014a. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*, 29 (1):27-38.
- Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, Demirel HA, Smuder AJ. 2014b. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection. *Free Radic Res*, 48 (1):43-51.
- Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, Shanely RA, Jessup J. 1998. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol*, 275 (5 Pt 2):R1468-1477.
- Prud'homme D, Bouchard C, Leblanc C, Landry F, Fontaine E. 1984. Sensitivity of maximal aerobic power to training is genotype-dependent. *Med Sci Sports Exerc*, 16 (5):489-493.
- Quindry JC, Hamilton KL. 2013. Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury. *Curr Cardiol Rev*, 9 (3):220-229.
- Quindry JC, French J, Hamilton KL, Lee Y, Selsby J, Powers S. 2010a. Exercise does not increase cyclooxygenase-2 myocardial levels in young or senescent hearts. *J Physiol Sci*, 60 (3):181-186.
- Quindry JC, Schreiber L, Hosick P, Wrieden J, Irwin JM, Hoyt E. 2010b. Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299 (1):H175-183.
- Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Lee Y, Murlasits Z, Tumer N, Powers SK. 2007. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. *J Appl Physiol* (1985), 103 (3):1056-1062.
- Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C. 2001. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (6):855-867.
- Rankinen T, Roth SM, Bray MS, Loos R, Perusse L, Wolfarth B, Hagberg JM, Bouchard C. 2010. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Med Sci Sports Exerc*, 42 (5):835-846.
- Rassow J. 2008. *Biochemie 50 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Aufl. Stuttgart: Thieme.*

- Rechnitzer PA, Pickard HA, Paivio AU, Yuhasz MS, Cunningham D. 1972. Long-term follow-up study of survival and recurrence rates following myocardial infarction in exercising and control subjects. *Circulation*, 45 (4):853-857.
- Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. 2011. Pathophysiology of Myocardial Reperfusion Injury: Preconditioning, Postconditioning and Translational Aspects of Protective Measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301 (5):H1723-1741.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2011. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schulze PC, Kennel PJ, Doenst T, Peterson LR. 2016. Chapter 14 - Cardiac Metabolism – The Link to Clinical Practice. In: Schwarzer M, Hrsg. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism*. Boston: Academic Press, 191-205.
- Schwarzer M, Britton SL, Koch LG, Wisloff U, Doenst T. 2010. Low intrinsic aerobic exercise capacity and systemic insulin resistance are not associated with changes in myocardial substrate oxidation or insulin sensitivity. *Basic Res Cardiol*, 105 (3):357-364.
- Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. 2000. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*, 102 (9):975-980.
- Shephard RJ, Balady GJ. 1999. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*, 99 (7):963-972.
- Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R. 2000. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (18):10197-10202.
- Stanley WC. 2002. Introduction to special issue on myocardial energy metabolism in heart failure. *Heart Fail Rev*, 7 (2):113.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. 2005. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*, 85 (3):1093-1129.
- Starnes JW, Taylor RP, Park Y. 2003. Exercise improves postischemic function in aging hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (1):H347-351.
- Starnes JW, Taylor RP, Ciccolo JT. 2005. Habitual low-intensity exercise does not protect against myocardial dysfunction after ischemia in rats. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 12 (2):169-174.
- Statistisches Bundesamt. 2010. Gesundheit- Krankheitskosten. Fachserie 12, Reihe 72 Destatis, Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt. 2016. Diagnosedaten der Krankenhäuser für Deutschland ab 1994 <http://www.gbe-bund.de> (abgerufen am 08.04.2017).
- Statistisches Bundesamt. 2017. Todesursachenstatistik ab 1998. Sterbefälle, Sterbeziffern <http://www.gbe-bund.de> (abgerufen am 08.04.2017).
- Stuewe SR, Gwartz PA, Agarwal N, Mallet RT. 2000. Exercise training enhances glycolytic and oxidative enzymes in canine ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 32 (6):903-913.
- Sukala WR, Page R, Rowlands DS, Krebs J, Lys I, Leikis M, Pearce J, Cheema BS. 2012. South Pacific Islanders resist type 2 diabetes: comparison of aerobic and resistance training. *Eur J Appl Physiol*, 112 (1):317-325.
- Sutherland FJ, Hearse DJ. 2000. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacol Res*, 41 (6):613-627.
- Taegtmeyer H. 1994. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol*, 19 (2):59-113.
- Taegtmeyer H. 2002. Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation*, 106 (16):2043-2045.
- Taegtmeyer H, Hems R, Krebs HA. 1980. Utilization of energy-providing substrates in the isolated working rat heart. *Biochem J*, 186 (3):701-711.

- Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. 1998. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. *Am J Cardiol*, 82 (5A):54K-60K.
- Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. 2001. Dichloroacetate improves cardiac efficiency after ischemia independent of changes in mitochondrial proton leak. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280 (4):H1762-1769.
- Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. 2015a. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*, 6 (25):20773-20784.
- Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, Chen P, Shen S, Xiao J, Li X. 2015b. Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis. *Cell Physiol Biochem*, 37 (1):162-175.
- Taylor RP, Harris MB, Starnes JW. 1999. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol*, 276 (3 Pt 2):H1098-1102.
- Taylor RP, Olsen ME, Starnes JW. 2007. Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292 (1):H601-607.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise R, Prevention, American Heart Association Council on Nutrition PA, Metabolism Subcommittee on Physical A. 2003. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 107 (24):3109-3116.
- Ussher JR, Wang W, Gandhi M, Keung W, Samokhvalov V, Oka T, Wagg CS, Jaswal JS, Harris RA, Clanachan AS, Dyck JR, Lopaschuk GD. 2012. Stimulation of glucose oxidation protects against acute myocardial infarction and reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 94 (2):359-369.
- van Bilsen M. 2016. Chapter 10 - Nutritional and Environmental Influences on Cardiac Metabolism and Performance. In: Schwarzer M, Hrsg. *The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism*. Boston: Academic Press, 139-153.
- van Rooijen AJ, Rheeder P, Eales CJ, Becker PJ. 2004. Effect of exercise versus relaxation on haemoglobin A1C in Black females with type 2 diabetes mellitus. *QJM*, 97 (6):343-351.
- Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. 1994. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol*, 267 (5 Pt 2):H1785-1794.
- Vatten LJ, Nilsen TI, Romundstad PR, Droyvold WB, Holmen J. 2006. Adiposity and physical activity as predictors of cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13 (6):909-915.
- Vitadello M, Penzo D, Petronilli V, Michieli G, Gomirato S, Menabo R, Di Lisa F, Gorza L. 2003. Overexpression of the stress protein Grp94 reduces cardiomyocyte necrosis due to calcium overload and simulated ischemia. *FASEB J*, 17 (8):923-925.
- Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. 2009. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *International journal of clinical practice*, 63 (2):303-320.
- Vogt AM, Poolman M, Ackermann C, Yildiz M, Schoels W, Fell DA, Kubler W. 2002. Regulation of glycolytic flux in ischemic preconditioning. A study employing metabolic control analysis. *J Biol Chem*, 277 (27):24411-24419.
- Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ. 2010. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res*, 59 (5):633-644.

- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. 2000. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, 132 (8):605-611.
- Weiner RB, Baggish AL. 2012. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*, 54 (5):380-386.
- Willenheimer R, Erhardt L, Cline C, Rydberg E, Israelsson B. 1998. Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. *Eur Heart J*, 19 (5):774-781.
- Williams RS, Benjamin IJ. 2000. Protective responses in the ischemic myocardium. *J Clin Invest*, 106 (7):813-818.
- Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. 2001a. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂ max and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280 (3):H1301-1310.
- Wisloff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, Currie S, Smith G, Ellingsen O. 2001b. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res*, 50 (3):495-508.
- Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, Fernstrom M, Rezaei K, Lee SJ, Koch LG, Britton SL. 2005. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science*, 307 (5708):418-420.
- Xie B, Yan X, Cai X, Li J. 2017. Effects of High-Intensity Interval Training on Aerobic Capacity in Cardiac Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2017:5420840.
- Yamashita N, Baxter GF, Yellon DM. 2001. Exercise directly enhances myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion injury in the rat through a protein kinase C mediated mechanism. *Heart*, 85 (3):331-336.
- Yamashita N, Hoshida S, Taniguchi N, Kuzuya T, Hori M. 1998. A "second window of protection" occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 30 (6):1181-1189.
- Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M. 1999. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med*, 189 (11):1699-1706.
- Yang Q, He GW, Underwood MJ, Yu CM. 2016. Cellular and molecular mechanisms of endothelial ischemia/reperfusion injury: perspectives and implications for postischemic myocardial protection. *Am J Transl Res*, 8 (2):765-777.
- Yellon DM, Downey JM. 2003. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*, 83 (4):1113-1151.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. 2007. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*, 357 (11):1121-1135.
- Ytrehus K. 2000. The ischemic heart--experimental models. *Pharmacol Res*, 42 (3):193-203.
- Yu BP. 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74 (1):139-162.
- Zhang PL, Lun M, Teng J, Huang J, Blasick TM, Yin L, Herrera GA, Cheung JY. 2004. Preinduced molecular chaperones in the endoplasmic reticulum protect cardiomyocytes from lethal injury. *Ann Clin Lab Sci*, 34 (4):449-457.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. 2003. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (2):H579-588.

9 Anhang

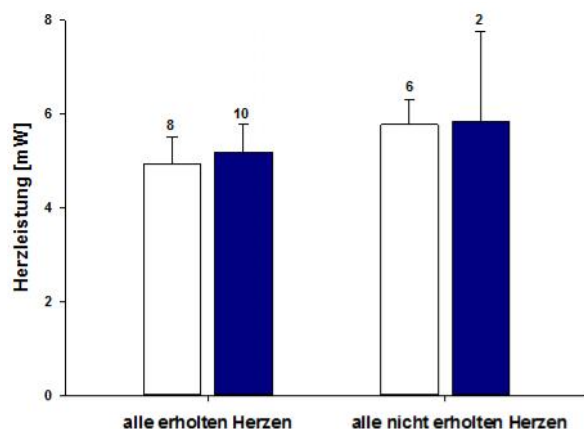


Abbildung 19: Vergleich der durchschnittlichen präischämischen Herzleistung von HCR & LCR, die sich nach der Ischämie erholten bzw. nicht erholten

MW \pm SEM; weiß = HCR, blau = LCR; n = siehe notierte Zahlen; keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 3: Vergleich des Substratstoffwechsels von erhaltenen und nicht erhaltenen HCR und LCR vor der Ischämie

[$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g dry}$]	Alle erhaltenen Herzen	Nicht erholte Herzen
Glukoseoxidation		
HCR	$0,387 \pm 0,116$	$0,497 \pm 0,263$
LCR	$0,264 \pm 0,058$	$0,396 \pm 0,102$
Oleatoxidation		
HCR	$0,962 \pm 0,131$	$1,397 \pm 0,379$
LCR	$0,630 \pm 0,100$	$1,162 \pm 0,276$

MW \pm SEM; n = alle erhaltenen Herzen: 9, nicht erholte Herzen: 2-3; keine signifikanten Unterschiede

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Perfusionsapparatur	18
Abbildung 2: Schematischer Versuchsaufbau.	21
Abbildung 3: Schematischer Ablauf einer Perfusion	23
Abbildung 4: Schematischer Ablauf einer Trainingseinheit	26
Abbildung 5: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter HCR & LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten HCR & LCR vor und nach der Ischämie	29
Abbildung 6: Anzahl erholter Herzen von untrainierten HCR & LCR.....	29
Abbildung 7: (A) Glukoseoxidation und (B) Oleatoxidation von untrainierten HCR & LCR	30
Abbildung 8: (A) Glukoseoxidation pro Leistung und (B) Oleatoxidation pro Leistung von untrainierten HCR & LCR.....	31
Abbildung 9: ATP-Umsatz pro Leistung von untrainierten HCR & LCR	32
Abbildung 10: Absolutes feuchtes Herzgewicht von untrainierten und trainierten HCR & LCR	33
Abbildung 11: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter und trainierter HCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten HCR vor und nach der Ischämie	35
Abbildung 12: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung untrainierter und trainierter LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten LCR vor und nach der Ischämie	36
Abbildung 13: (A) Darstellung des Verlaufes der Herzleistung aller untrainierten und trainierten HCR & LCR; (B) Vergleich der durchschnittlichen Herzleistung von untrainierten und trainierten HCR & LCR vor und nach der Ischämie	37
Abbildung 14: Anzahl der Herzen von erholten untrainierten und trainierten HCR & LCR.....	38
Abbildung 15: Herzfrequenz von untrainierten und trainierten HCR & LCR vor und nach Ischämie.....	38
Abbildung 16: (A) Glukoseoxidation und (B) Oleatoxidation von untrainierten und trainierten HCR & LCR	39
Abbildung 17: (A) Glukoseoxidation pro Leistung und (B) Oleatoxidation pro Leistung von untrainierten und trainierten HCR & LCR	40
Abbildung 18: ATP-Umsatz pro Leistung von trainierten und untrainierten HCR & LCR.....	41
Abbildung 19: Vergleich der durchschnittlichen präischämischen Herzleistung von HCR & LCR, die sich nach der Ischämie erholten bzw. nicht erholten.....	65

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika von untrainierten HCR & LCR zum Perfusionszeitpunkt.....	28
Tabelle 2: Körpergewicht und Organgewichte von untrainierten und trainierten HCR & LCR zum Perfusionszeitpunkt	34
Tabelle 3: Vergleich des Substratstoffwechsels von erholten und nicht erholten HCR und LCR vor der Ischämie	65

9.3 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben bisher zu folgenden Veröffentlichungen geführt:

Vorträge:

S. Böhle, M. Schwarzer, T. Doenst. 2015. Genetic predisposition for exercise capacity affects recovery of cardiac function after ischemia. 44. Jahrestagung der DGTHG - Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Freiburg)

S. Böhle, T. Doenst, S. L. Britton, L. G. Koch, M. Schwarzer. 2016. Both the genetic predisposition for exercise capacity and exercise training affect recovery of cardiac function after ischemia. 45. Jahrestagung der DGTHG (Leipzig)

M. Schwarzer, S. Böhle, L. G. Koch, S. L. Britton, T. Doenst. 2016. Genetic predisposition for high and low exercise capacity also determine aerobic exercise training effect on cardiac metabolism. 45. Jahrestagung der DGTHG (Leipzig)

M. Schwarzer, S. Böhle, S. Britton, L. Koch, T. Doenst. 2016. Genetic predisposition for exercise capacity and exercise training affect recovery of cardiac function after ischemia. 82. Jahrestagung der DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Mannheim)

Postervorträge:

M. Schwarzer, S. Böhle, L. G. Koch, S. L. Britton, T. Doenst. 2016. Genetic predisposition for exercise capacity and exercise training affects recovery of cardiac function after ischemia. 14th Annual Scientific Sessions of the Society for Heart and Vascular Metabolism (Beijing, China)

M. Schwarzer, C. Werner, S. Böhle, M. Wildgrube, S. Reiners, A. Schrepper, S. L. Britton, L. G. Koch, T. Doenst. 2017. Does Genetic Predisposition for High Exercise Capacity Provide Protection Against Pressure Overload or Ischemia Reperfusion Injury? 83. Jahrestagung der DGK (Mannheim)

9.4 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Forschungslabor der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Jena angefertigt. Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die an der Entstehung meiner Dissertation mitgewirkt haben.

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Torsten Doenst für die Ermöglichung und Überlassung des interessanten Promotionsprojektes und die Betreuung während der Zeit meiner Promotion.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinem Betreuer Herrn Dr. Michael Schwarzer, ohne dessen sehr engagierte Betreuung während der experimentellen Arbeit als auch während der Auswertung und Interpretation der Daten diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich mich für eine umfassende Betreuung, durchgehende Erreichbarkeit und ständigen Rat bei Ihm bedanken. Ich habe dies nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank!

Sehr dankbar bin ich auch Christina Werner, Dr. Andrea Schrepper sowie Estelle Heyne für die hervorragende wissenschaftliche Zusammenarbeit, die zahlreichen Hilfestellungen (einschließlich des Festhaltens der Ratten beim intraperitonealen Spritzen) und Ratschläge. Ilia Velichkov danke ich für die Unterstützung beim Laufbandtraining.

Und nicht zuletzt gilt ein großer Dank meinen Eltern Claudia und Dirk Böhle, die mir mein Studium ermöglichten und jederzeit mit Rat und Tat an meiner Seite standen.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Michael Schwarzer

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers